

明 細 書

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界的な所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年3月29日 (29.03.2001) PCT WO 01/21206 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 45/00, A61P 9/04, A61K 31/122, 31/102, 31/163, 31/216, 31/519
(21) 国際出願番号: PCT/JP00/06364
(22) 国際公開日: 2000年9月18日 (18.09.2000)
(25) 国際出願の言語: 日本語
(26) 国際公開の言語: 日本語
(30) 優先権データ: 特願平11/264682 1999年9月17日 (17.09.1999) JP
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): サントリー株式会社 (SUNTORY LIMITED) [JP]; 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka (JP).
(72) 発明者: および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 市川 隆一
- (81) 指定国 (国内): AU, CA, CN, HU, JP, KR, US.
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ (特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)).
(85) 派生公開書類: 国際調査報告書
2文字コード及び他の略語については、国際発行される各PCTガゼットの集約に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVES OR REMEDIES FOR MYOCARDITIS, DILATED CARDIOMYOPATHY AND CARDIAC INSUFFICIENCY CONTAINING NF- κ B INHIBITORS AS THE ACTIVE INGREDIENT(54) 発明の名称: NF- κ B阻害剤を有効成分とする心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬(57) Abstract: Preventives or remedies for myocarditis, dilated cardiomyopathy and cardiac insufficiency which contain as the active ingredient NF- κ B inhibitors.

(57) 要約:

NF- κ B阻害剤を有効成分とする、心筋炎、拡張型心筋症及び心不全の予防または治療薬を提供する。NF- κ B阻害剤を有効成分とする心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬

発明分野

本発明は、心筋炎および拡張型心筋症および心不全の予防および治療のための新規な薬剤を提供する。

背景技術

心筋炎は、ウイルス、細菌などによる感染や、薬剤などによる刺激反応が原因となる場合や自己免疫性である場合があり、心筋の炎症によって心筋傷害を引き起こされる一群の疾患である。また、心筋炎の一部は炎症の悪化と回復の繰り返しや持続性の炎症により慢性化し、拡張型心筋症へと進行する。

拡張型心筋症の基本的な病態は、心室の拡張と収縮不全であり、その結果75～95%の患者において心不全症状が出現し、経過中、不整脈死（突然死）、血栓・塞栓症を合併することが少なくない。発病から5年以内に約半数が死亡する難病であり、欧米での心移植患者の半数を占めている。従って急性心筋炎を急性期から速やかに回復させ、慢性化や難治化を予防することが重要である（循環器NOW第6巻「心筋症・心筋炎」、南江堂）。

本疾患に対しては、現在まで満足な成績を得られる治療方法は確立されておらず、有効な治療薬も提供されていない。従って心筋炎における心筋細胞の壊死と、炎症細胞の浸潤を抑制し、かつ心重量の増加を抑制でき、生存率を改善へと導く医薬品の開発が切望されている。

BEST AVAILABLE COPY

WO 01/21206 A1

心筋炎の原因は必ずしも明らかではないが、急性期心筋炎および拡張型心筋症の心筋生検組織においてウイルス遺伝子の存在が報告されていることから、ほとんどの症例にウイルス感染が関与していると考えられる(循環器NOW 第6巻「心筋症・心筋炎」、南江堂)。

一酸化窒素(NO)は、NO合成酵素(NOS)によってL-アルギニンを基質として生成されるが、NOSは、現在3種類のアイソザイムの存在が確認されている(Moncada S and Higgs A (1993) N Engl J Med 329, 2002-2012)。誘導型NOS(iNOS)は、エンドトキシンやサイトカインなどによる刺激によって様々な組織、細胞においてその発現が誘導されるようになる(Forstermann U, et al. (1995) Biochem Pharmacol 50, 1321-1332)。

心筋炎、拡張型心筋症や心不全の患者においては、著明なNOの産生増加が報告されている(De Belder AJ, et al. (1993) Lancet 341, 84-85、Habib FM, et al. (1996) Lancet 347, 1151-1155、Haywood GA, et al. (1994) Circulation 93, 1087-1094)。また、iNOS 酵素阻害薬として知られているアルギニン誘導体またはアミノグアニジンは、病態モデル動物において薬理効果を示したことが報告されている(Moncada S and Higgs EA (1995) FASEB J 9, 1319-1330)。

この様に、iNOSの発現誘導が原因となって産生される過剰なNOは、心筋炎、拡張型心筋症や心不全の原因の一つとして考えられる。

また腫瘍壊死因子(TNF) - α は、マクロファージをはじめとする種々の細胞から産生されるサイトカインの一種で、炎症の重要なメディエーターとして考えられている(Vassalli P (1992) Annu Rev Immunol 10, 411-452)。TNF- α の過剰産生は正常な細胞に傷害

を与え、種々の病態を引き起こすことが明らかになってきている(Muto Y, et al. (1988) Lancet 2, 72-74、Sharief MK and Hentges R (1991) N Engl J Med 325, 467-472)。心筋炎、拡張型心筋症や心不全の患者においても、NOと同様に血中でTNF- α の増加が認められている(Matsumori A, et al. (1994) Br Heart J 72, 561-566、Levine B, et al. (1990) N Engl J Med 323, 236-241)。また、TNF- α に対する抗体は、病態モデル動物において有効性が示されている(Yamada T, et al. (1994) Circulation 89, 846-851)。

これらの知見から、過剰なTNF- α の産生は心筋炎、拡張型心筋症や心不全を引き起こし、また悪化させることが明らかであり、TNF- α の産生もNOと同様に抑制する必要がある。

また、インターロイキン(IL)-1 β も急性心筋炎患者の血中で著しく増加しており、病態モデル動物においても慢性期の心筋におけるIL-1 β 発現量と心/体重比および心臓組織の繊維化の程度は良い相関を示していること(Shioi T, et al. (1996) Circulation 94, 2930-2937)、動物にIL-1 β を投与することによって心筋症あるいは心筋炎が惹起されること(Lane JR, et al. (1992) J Exp Med 175, 1123-1129、特開平10-273445)が報告されており、IL-1 β もこれら疾患の原因の一つと考えられる。

さらに心筋症および心筋炎治療薬として、生存率を改善するとの報告はないが、接着分子であるセレクチンの結合を阻害する抗体も検討されている(特開平10-273445)。

この様にiNOSやTNF- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカインおよび接着分子のそれぞれは、心筋炎、拡張型心筋症及び心不全の原因であることが示唆されている(Habib FM, et al. (1996) Lancet 347, 1151-1155)。しかしながら、それ以外の数多くの炎症メディエ

ーターが原因であることも明らかにされており (Matsumori A (1997) *Jpn Circ J* 61, 275-291), これらの疾患の原因を一つのメデイエーターに特定できないことが、治療薬の開発を困難にしている。このような現状において、例えば1つの物質を認識する抗体やセレクチンなどの接着分子の結合を阻害する物質だけでは、治療または予防効果には疑問がある。すなわち特定の炎症メディエーターの発現だけを抑制するのではなく、炎症の原因として関与するタンパク質の産生や発現を広く阻害できる低分子化合物が望まれている。

NF- κ B は、遺伝子発現の調節を行うタンパク質であって、いわゆる転写因子の一つである。正常細胞をIL-1 β やTNF- α といった炎症性サイトカインやリポ多糖、あるいは紫外線などで刺激するとNF- κ B は、細胞質から核内へ移行し、ゲノムDNA上の特異塩基配列に結合し、種々の遺伝子の発現に関与するようになる (Blackwell TS and Christman JW (1997) *Am J Respir Cell Mol Biol* 17, 3-9)。

iNOSやTNF- α 、IL-1 β などの炎症性サイトカイン及びPセレクトインなどの接着分子をコードする遺伝子は、全く異なる遺伝子であるが、そのゲノム遺伝子の発現調節領域には共通してNF- κ B が結合する領域が認められ、NF- κ B の活性化がそれらタンパク質の発現に共通して重要であることが明らかにしている (Ghosh S, et al (1998) *Annu Rev Immunol* 16, 225-260)。

NF- κ B によって発現調節を受けている遺伝子は、その他にIL-6、IL-8などの炎症性サイトカインや、ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1などの細胞接着因子などの免疫炎症反応に関与する蛋白質をコードするものにも多く認められている (Collins T, et al. (1995) *FASEB J* 9, 899-909)。さらに、炎症性サイトカインは、レセプターに結合すると種々の経路によって、NF- κ B を活性化するシ

グナルを伝達していくことが知られており、このことが炎症を一層悪化させる原因とも考えられている。このように、炎症においてNF- κ B の活性化は、疾病の原因および悪化因子として理解されている (Baeuerle PA and Baltimore VR (1997) *Adv Immunol* 65, 111-137)。

NF- κ B 阻害剤は、単剤によって、細胞や組織における iNOS、TNF- α やIL-1 β の発現を遺伝子レベルで阻害することにより、NO、TNF- α やIL-1 β などの炎症メディエーターの内、2つ以上の産生を一度に抑制することを特徴としており、様々な疾患に対する治療効果が期待されている (Lee JC (1994) *Ann Report Med Chem* 29, 235-244)。

例えばNF- κ B 阻害作用を有する化合物 BAY11-7083 は、ラットアジュバント関節炎では効果を示すことが報告されている (Pierce JW, et al. (1997) *J Biol Chem* 272, 21096-21103)。しかし特定疾患を想定しうる動物モデルにNF- κ B 阻害剤を投与して、その効果を調べられた例は極めて少ない。

現在、NF- κ B 阻害剤としていくつかの化合物が知られており、例えば、置換ピリミジン誘導体 (W09709315 号公報、W09709325 号公報、J. Med. Chem., 41, 413 (1998))、キサンチン誘導体 (特開平9-227561号公報)、イソキノリン誘導体 (特開平10-87491号公報) 等がある。さらに、NF- κ B 阻害作用に優れる化合物として、フェニルメルベンゾキノリン誘導体 (W09948491 号公報)、インダン誘導体 (W00005234 号公報) が挙げられる。

しかしながら、これらの誘導体の心筋炎、拡張型心筋症や心不全に対する治療または予防作用については、全く知られていない。また、NF- κ B 阻害剤を用いた心筋炎、拡張型心筋症や心不全に対する治療または予防作用についても、全く報告がない。さらに、本疾

患の原因と考えられるタンパク質の発現を抑制することに関しては、その内の一つの標的タンパク質に対してでさえ、本阻害剤の効果は全く知られていない。

このように、心筋炎、拡張型心筋症や心不全においては、複数の炎症性物質の過剰産生が認められ、またそれら全てが原因物質として考えられており対処療法はもとより、その根本的療法は存在しない。

発明が解決しようとする課題

本発明は、心筋炎、拡張型心筋症、および炎症性メディエーターが過剰産生する事が原因となる心不全の予防及び治療に有用な医薬を提供するものである。本発明はまた、これら疾患の予防および治療に有用な医薬であって、これらの疾患における生存率の向上、心筋細胞の壊死の抑制、心臓への炎症細胞の浸潤を軽減ないし排除する作用を有する医薬を提供するものである。

発明の開示

本発明者は、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、驚くべきことにNF- κ B阻害作用を有する化合物が、心筋壊死および心臓の正常組織への炎症細胞の浸潤を抑制することを見いだした。さらに驚くべきことは、生存率をも改善するとの知見を得、本発明を完成するにいたった。

従って本発明は、NF- κ B阻害剤を有効成分とする、心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療剤を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、製造例4で得られた化合物が、NF- κ B阻害作用を有す

ることを示すグラフである。

図2は、NF- κ B阻害剤である製造例4で得られた化合物がウィルス性心筋炎マウスの生存率を改善することを示すグラフである。

図3は、NF- κ B阻害剤である製造例7で得られた化合物がウィルス性心筋炎マウスの生存率を改善することを示すグラフである。

図4は、NF- κ B阻害剤である製造例44で得られた化合物がウィルス性心筋炎マウスの生存率を改善することを示すグラフである。

図5は、NF- κ B阻害剤である製造例7で得られた化合物が、炎症細胞の浸潤、及び心筋壊死を有意に抑制することを示すグラフである。

図6は、NF- κ B阻害剤である製造例7で得られた化合物が、ウィルス性心筋炎マウスにおける心臓内の炎症性タンパク質のmRNAの発現を抑制することを示すグラフである。

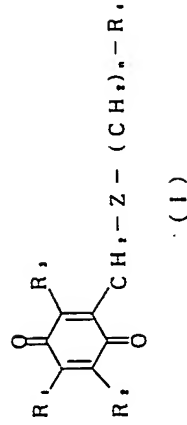
発明の実施の形態

本発明に用いることのできるNF- κ B阻害剤は、当業者であれば一般的に実施できる方法 (Breton JJ, et al. (1997) J Pharmacol Exp Ther 282, 459-466) 即ち、NF- κ Bの結合コンセンサス配列を用いたゲルシフトアッセイやNF- κ Bの結合コンセンサス配列を含む遺伝子を用いたレポーターアッセイなどを用いることによって、NF- κ Bの活性化に対して阻害を示すことができる物質として選択できる。選択方法としては例えば、後記実施例1の方法が挙げられる。その他、特開平11-266872号公報に記載の方法を使用することができ。

このようにして得られる化合物には、これまでにNF- κ B阻害作用を有していることが報告されている公知の抗酸化剤 (Annual reports in medicinal chemistry, 29, 235-244, 1994)、プロテアソ

ーム阻害剤 (Annual reports in medicinal chemistry, 29, 235-244, 1994)、リン酸化阻害剤 (Annual reports in medicinal chemistry, 29, 235-244, 1994)、レセプター認識抗体 (JBC Chaturvedi, M.M.ら、269, 14575-14583, 1994)、NF- κ B 阻害剤として知られている化合物、例えば、ハイメニアルディシン (Breton JJ, et al. (1997) J Pharmacol Exp Ther 282, 459-466)、置換ピリミジン誘導体 (W09709315 号公報、W09709325 号公報、J. Med. Chem., 41, 413 (1998))、キサントシン誘導体 (特開平 9-227561 号公報)、イソキノリン誘導体 (特開平 10-87491 号公報) のほか、フェニルメチルペンゾキノロン誘導体 (W09948491 号公報)、インダゲン誘導体 (W005234 号公報) が含まれる。

フェニルメチルペンゾキノロン誘導体の具体的例示としては、次の一般式 (I) :

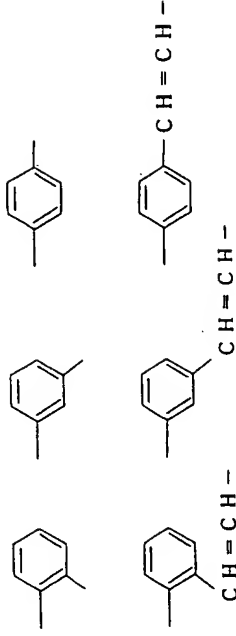


(式中、

$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ は各々独立に、水素原子、炭素数 1~5 のアルキル基または炭素数 1~5 のアルコキシ基であり；

R_4 は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基であり；

Z は、



であり；

n は 0~6 の整数を示す)

で表わされるペンゾキノロン誘導体もしくはそのヒドロキノロン体またはその薬理学的に許容し得る塩が挙げられる。

本発明においてヒドロキノロン体とは、本発明に係るペンゾキノロン誘導体が還元剤等により化学的にまたは酵素等により生化学的にペンゾキノロンの 1 位および/または 4 位のオキソが還元されてヒドロキシ基に変換されるか、または、生体内で還元されて変換される、かつ、ペンゾキノロン誘導体と同等の活性を有するものを意味する。

また、薬理学的に許容し得る塩としては、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸またはマレイン酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、バルミチン酸、タンニン酸等の有機酸、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属のような無機金属、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、あるいはアンモニウム等の有機アミンとの塩をあげることができる。

式中、 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ は各々独立に、水素原子、炭素数 1~5 のアルキル基または炭素数 1~5 のアルコキシ基を示し、アル

WO 01/21206 PCT/JF00/06364

イソプロピル基のような好ましくは炭素数 1～6 のアルキル基またはこれらのハロゲン化基もしくはヒドロキシ置換基およびアルコキシ-アールキル基；フェニル基、ナフチル基のような好ましくは炭素数 6～10 のアリール基またはこれらのハロゲン化基；ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7～11 のアラールキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、ブチルオキシ基の様な好ましくは炭素数 1～6 のアルキル基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基の様な環状アセタール基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基の様な好ましくは炭素数 7～11 のアラールキルオキシ基およびフェノキシ基；メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基の様な好ましくは炭素数 2～6 のアルキルカルボニル基；ベンゾイル基の様な好ましくは炭素数 7～11 のアリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、ブチルオキシカルボニル基、ペンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基の様な好ましくは炭素数 8～12 のアラールキルオキシカルボニル基およびフェノキシカルボニル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基の様な好ましくは炭素数 1～4 のアルキル基や、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、エチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、ブチルカルボニル基の様な好ましくは炭素数 2～6 のアルキルカルボニル基、ペンゾイル基の様な好ましくは炭素数 7～11 のアリールカルボニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは、同一又は異なる 2 個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基、又は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた 1～3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～8 員のヘテロ環、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基を有するカルバモイル基；等から選ばれた 1～2 個の置換基またはこれら置換基の組合せによる置換基で置換されていてもよい。

また、R，および R'，の置換されてもよい炭素数 1～8 のアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 7～11 のアラールキル基としては R，について前記したものと同様のもの

12

WO 01/21206 PCT/JF00/06364

せで置換されたアミノ基；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1～3 個のヘテロ原子を含む 5～10 員単環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和の複素環、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピラン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ペンズイミダゾール、ペンゾキサゾール、ペンゾチアゾール、ピリジン、キノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリンおよびこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環の基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基の様な好ましくは炭素数 1～4 のアルキル基や、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7～11 のアラールキル基およびフェニル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基の様な好ましくは炭素数 2～6 のアルキルカルボニル基、ベンゾイル基の様な好ましくは炭素数 7～11 のアリールカルボニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは、同一又は異なる 2 個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基、又は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた 1～3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5～8 員のヘテロ環、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基を有するカルバモイル基；等から選ばれた 1～2 個の置換基またはこれら置換基の組合せによる置換基で置換されていてもよい。

また、R，および R'，の置換されてもよい炭素数 1～8 のアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数 7～11 のアラールキル基としては R，について前記したものと同様のもの

13

のがあげられる。また、炭素数 9 ～ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基の炭化水素環の具体例としては、インデン、インダン、ナフタレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン等があげられる。また、複素環基の複素環の具体例としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 10 員単環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和の複素環、

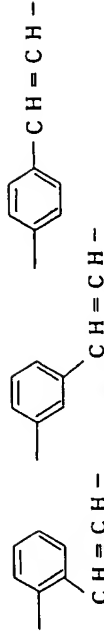
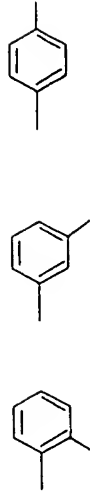
たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピラン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリンなどの及びこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環等があげられる。

ヘテロアリール-炭素数 1 ～ 3 のアルキル基としては例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-ピリミジルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、2-ピリジルエチル基、3-ピリジルエチル基、4-ピリジルエチル基、1-(2-ピリジル)エチル基、1-(3-ピリジル)エチル基、1-(4-ピリジル)エチル基などがあげられ、これらも R₁ に付いて前記したものと同様の置換基でその鎖上または環上で置換されている。

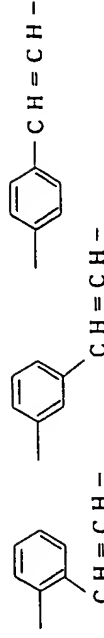
また、R₁ および R₂ のそれらが結合している窒素原子と一緒に、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異

項環基または置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ～ 10 員含窒素複素環基の好ましい具体例としては、例えば、モルフォリノ、チオモルフォリノ、ピロリジノ、ピベリジノ、ホモピベリジノ、ピベラジノ、ホモピベラジノ等があげられる。これらは、その鎖上または環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていていてもよく、また鎖上もしくは環上の炭素原子もしくは窒素原子には R₁ に付いて前記したものと同様の置換基で置換されていてもよい。

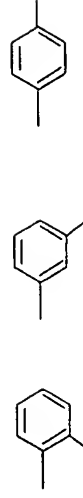
Z は、



で示され、n は 0 ～ 6 の整数を示すが、好ましい例としては、Z が



であり、n が 0 の整数である場合、また Z が、

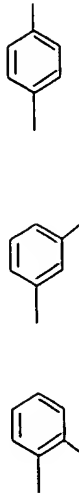


であり、n が 0, 1, 2 または 3 の整数である場合があげられる。

特に好ましくは、R₁ および R₂ がメチル基またはメトキシ基で

あり；R，がメチル基であり；R' がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基、例えば、基-CONR，R，であって、R，およびR，がそれらが結合している窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1〜3個のヘテロ原子を含むんでいてもよい5〜10個含窒素複素環基であり、具体的にはモルフォリノ、チオモルフォリノ、ピロリジノ、ピベリジノ、ホモピベリジノ、ピベラジノ、ホモピベラジノ、あるいはR，およびR，が各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数1〜8のアールキル基、具体的にはイソプロピルアミノであり；

Zが、



であり； n は0，1，2または3の整数である場合があげられる。
好ましい具体的化合物としては、下記の化合物があげられる。

N - { 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 -
 ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル} モルフ
 オリン、
 N - { 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 -
 ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル} チオモ
 ルフォリン、
 N - { 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 -
 ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル} チオモ
 ルフォリン S - オキシド、
 N - { 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 -
 ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル} チオモ

ルフオリンS-ジオキシド、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ビベリ
 ジン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ジメチ
 ルアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプ
 ロピルアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]エタノ
 ールアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ベンジ
 ルアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]フェネ
 チルアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]モルフ
 オリン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]チオモ
 ルフォリン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]ビベリ

ジン、

- N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]ジメチルアミン、
- N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]イソプロピルアミン、
- N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]エタノールアミン、
- N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]ベンジルアミン、
- N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]フェネチルアミン、
- 3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸、
- 3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)アクリル酸、
- 2,3-ジメトキシ-6-ベンジル-5-メチル-1,4-ベンゾキノリン、
- 3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸、
- キノリン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、
- 3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸、
- 3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸、
- 3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸、

- キノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル、
- 3-(3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)アクリル酸、
- 3-(3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸、
- 3-(3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸エチルエステル、
- N-[3-(3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸]モルフォリン、
- 1-(3-(3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸]-4-メチルピペラジン、
- 4-(3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)-n-酪酸、
- 3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸、
- 3-(4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)アクリル酸、
- 3-(4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)アクリル酸エチルエステル、
- 3-(4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸、
- 4-(4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)-n-酪酸、
- N-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル)プロピオン酸]ピペリ

ジン、

N-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]チオモルフオリン、

N-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]モルフオリン、

N-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]イソプロピルアミン、

3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、

N-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]ビベリン、

N-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]モルフオリン、

N-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]イソプロピルアミン、

N-[3-(3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]チオモルフオリン、

N-[3-(4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]イソプロピルアミン、

N-[3-(4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]ビベリン、
N-[3-(4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]モルフオリン、
N-[3-(3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]イソプロピルアミン、

N-[3-(3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]ビベリン、
3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、

N-[3-(2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]チオモルフオリン、

3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸、

N-[3-(2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]ビベリン、

N-[3-(2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]モルフオリン、

N-[3-(2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]チオモルフオリン、

N-[3-(2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]イソプロ

レーアラニノール、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-D,
 レーベコリン酸エチルエステル、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-L-
 プロリンアミド、
 4-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]アミノ
 フェニルアセトニトリル、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-
 ペンチルアニリン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-(s
)-(+)-1-フェニルエチルアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-(R
)-(+)-1-フェニルエチルアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-1,
 3-ジメチルブチルアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]シクロ
 ヘプチルアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-3,

ロピルアミン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-(s
)-2-(メトキシメチル)ピロリジン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソニ
 ベコタミド、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-
 メチルピペリジン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-2-
 メチルピペリジン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-3-
 メチルピペリジン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-
 メトキシアニリン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-2-
 ヒドロキシアニリン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-3,
 4-ジメトキシアニリン、
 N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 ペンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-D,

5-ジメチルピペリジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-エトキシカルボニルピペラジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-フェニルピペラジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン、

1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-6,7-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

4-アセチル-4-フェニル-1-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソア

ミルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]シクロヘキシルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-ヒドロキシアニリン、

4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル]モルフォリン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル]イソプロピルアミン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル]チオモルフォリン、

3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル]イソプロピルアミン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン、

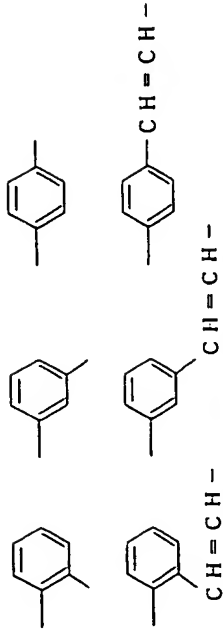
N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル]モルフォリン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル]チオモルフォリン、

4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸、
 N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]モルフォリン、
 N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]チオモルフォリン、
 N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]イソプロピルアミン、
 4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル酢酸、
 N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]モルフォリン、
 N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]チオモルフォリン、
 N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]イソプロピルアミン、
 3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル酢酸、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニルアセチル]ピペリジン、
 N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニルアセチル]チオモルフォリン、
 N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニルアセチル]モルフォリン、
 N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニルアセチル]イソプロピルアミン、
 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸、
 N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]ピペリジン、
 N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]チオモルフォリン、
 N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]モルフォリン、及び
 N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]イソプロピルアミン。
 本発明の有効成分として用いられる一般式(1)で示されるベンゾキノリン誘導体は、特開昭62-28694号公報またはChem. Pharm. Bull., 44(1), 139-144 (1996)に記載の方法およびこれらに準じた方法に従って製造できる。

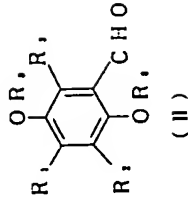
また、一般式 (I) において、R、および R₁ が水素原子、メチル基またはメトキシ基；R₂ が水素原子またはメチル基；R₃ はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基；Z が



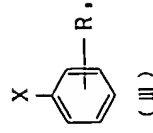
；n は 0 または 2 の整数で表されるベンゾキノン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。

方法 I.

一般式 (II)：



(式中、R₁、R₂、R₃、および R₄ は前記定義の通りであり、R₅ は炭素数 1～5 のアルキル基を表わす) で表わされるアルデヒドに一般式 (III)：

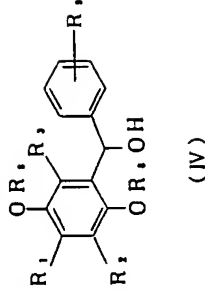


28

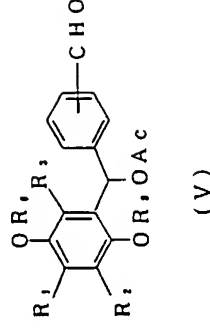
(式中 X は酸素原子または塩素原子を表わし、R₁ は基



を表わす) で表わされるハライドのグリニャール試薬を作用することにより一般式 (IV)：



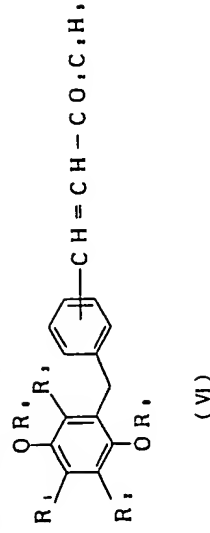
(式中 R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ は前記定義通りである) で表わされる化合物を得ることができる。化合物 (IV) を、例えばピリジン、4-ジメチルアルミニウムピリジンなどの塩基の存在下に無水酢酸と作用させてアセチル化物とし、続いて例えば p-tert-ブチルフェノール酸、カンファースルホン酸などの酸の存在下にアセトン溶液中で脱アセチル化反応を行うことにより、一般式 (V)：



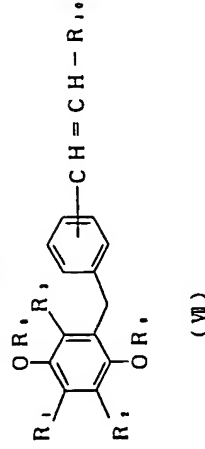
(式中 R₁、R₂、R₃、R₄、および R₅ は前記定義の通りである) で表わされるアルデヒドとする。このアルデヒドにトリエチルホスホ

29

アセテートのグイティヒ (W i t t i g) 試薬を作用させ、さらにトリメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート (以下 TMSOTf と略す) などの酸触媒の存在下でトリエチルシランなどの還元剤を用いて還元反応を行うことにより一般式 (VI) :



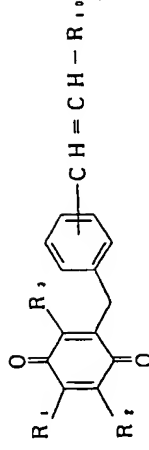
(式中 R_1, R_2, R, R_1, R_2 は前記定義の通りである) で表わされる化合物を得ることができる。化合物 (VI) を通常用いられる方法で加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式 (VII) :



(式中 R_1, R_2, R, R_1, R_2 は前記定義の通りで、 R_{10} はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を表わす) で表わされる化合物とする。

続いて化合物 (VII) を硝酸第二セリウムアンモニウム (以下 CAN と略す) で酸化することにより一般式 (Ia) :

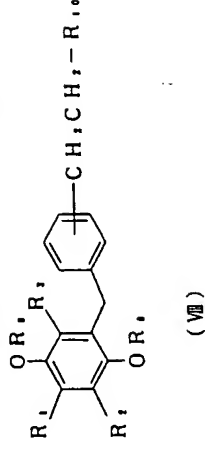
30



(式中 R_1, R_2, R, R_1, R_2 および R_{10} は前記定義の通りである) で表わされる本発明の有効成分として用いられる化合物を得ることができる。また、式 (Ia) 中の R_{10} がカルボキシ基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応によりエステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

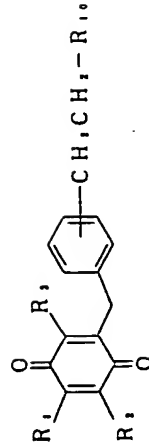
方法2.

前記の方法で得た一般式 (VI) で表わされる化合物を通常の方法により接触還元した後、加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式 (VIII) :



(式中 R_1, R_2, R, R_1, R_2 および R_{10} は前記定義の通りである) で表わされる化合物とする。続いて化合物 (VIII) を CAN で酸化することにより一般式 (Ib) :

31

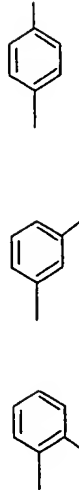


(Ib)

(式中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ は前記定義の通りである) で表わされる本発明の有効成分として用いられる化合物を得ることができ、

また、式 (Ib) 中の R_{10} がカルボキシ基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応によりエステルおよびアミド誘導体にも導くことも可能である。

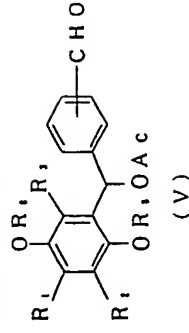
一般式 (I) において、 R_1 および R_2 が水素原子、メチル基またはメトキシ基； R_3 が水素原子またはメチル基； R_4 はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基； Z が



； n が 0 の整数で表されるベンゾキノリン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。

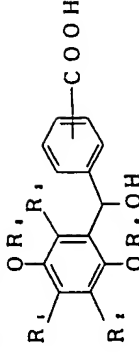
方法 3.

前記の方法で得た一般式 (V)：



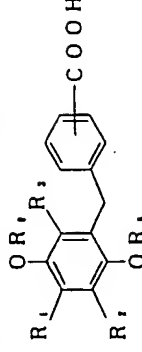
(V)

(式中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ は前記定義のとおりである) で表されるアルデヒドを、過マンガン酸カリウム、酸化銀、活性二酸化マンガン、あるいはニクロム酸ピリジニウム等の酸化剤、好ましくは、水酸化ナトリウム水溶液中で酸化銀を用いて酸化することにより一般式 (IX)：



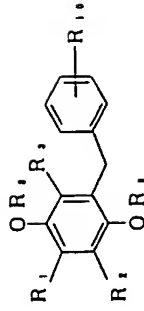
(IX)

(式中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ は前記定義のとおりである) で表されるカルボン酸とする。このカルボン酸に TMSOTf などの酸触媒の存在下でトリエチルシランなどの還元剤を用いて還元反応を行うことにより一般式 (X)：



(X)

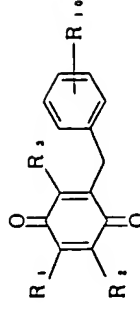
(式中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}$ は前記定義のとおりである) で表される化合物を得ることができる。化合物 (X) はさらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式 (XI)：



(XI)

(式中R₁, R₂, R, およびR₁₀は前記定義のとおりで、R₁₀はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表す)で表される化合物とする。

続いて化合物(XI)をCANで酸化することにより一般式(Ic) :

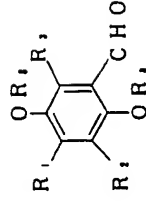


(Ic)

(式中R₁, R₂, R, およびR₁₀は前記定義のとおりである)で表される本発明の有効成分として用いられる化合物を得ることができる。また、式(Ic)においてR₁₀がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

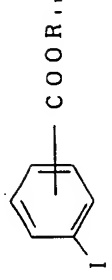
方法4.

一般式(II) :



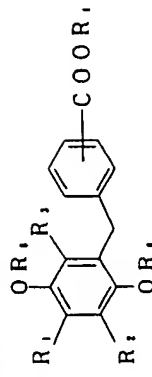
(II)

(式中R₁, R₂, R, およびR₁₀は前記定義のとおりである)で表されるアルデヒドと一般式(XII) :



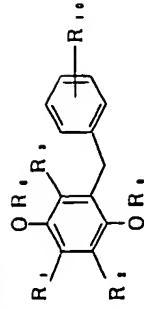
(XII)

(式中R₁はメチル基、エチル基等のアルキル基を表す)で表されるヨード安息香酸エステルの塩化亜鉛と、メチルリチウム、n-ブチルリチウムあるいはt-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬の存在下反応させることにより、一般式(XIII) :



(XIII)

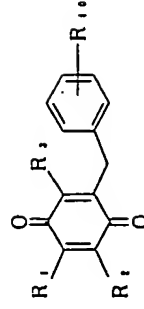
(式中R₁, R₂, R, およびR₁₀は前記定義のとおりである)で表されるエステル体を得ることができる。このエステル体は、前記と同様の方法で還元後、通常用いられる方法で加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付することにより、一般式(XI) :



(XI)

(式中 R_1, R_2, R, R , および R_5 は前記定義のとおりで、 R_6 はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を表す)で表される化合物とする。

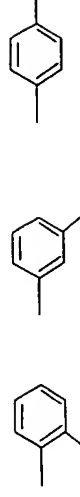
続いて化合物(XI)をCANで酸化することにより一般式(Ic) :



(Ic)

(式中 R_1, R_2, R, R , および R_5 は前記定義のとおりである)で表される本発明の有効成分として用いられる化合物を得ることができる。また、式(Ic)において R_6 がカルボキシ基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体導くことも可能である。

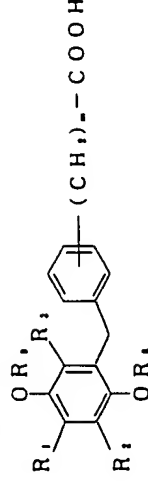
一般式(I)において、 R_1 および R_2 が水素原子、メチル基またはメトキシ基； R_3 が水素原子またはメチル基； R_4 はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基； Z が



； n が1あるいは3の整数で表されるベンゾキノリン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。

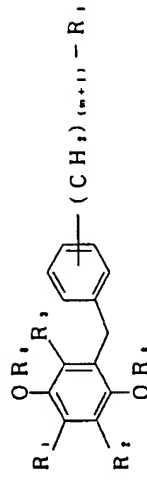
方法5.

前記の方法で得た一般式(XIV) :



(XIV)

(式中 R_1, R_2, R, R , および R_5 は前記定義のとおりで、 m は0あるいは2の整数を表す)で表されるカルボン酸を、塩化オキサリルあるいは塩化チオニルと反応させて酸塩化物とした後、過剰のジアゾメタンと反応させて、対応するジアゾメチルケトン体へと変換する。次に、ジアゾメチルケトンに酸化銀あるいは酢酸銀などの銀塩触媒の存在下、各種溶媒中でWittig転位反応を行うことにより、一般式(XV) :



(XV)

(式中 R_1, R_2, R, R , および R_5 は前記定義のとおりで、 m は3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 91, 95, 99, 103, 107, 111, 115, 119, 123, 127, 131, 135, 139, 143, 147, 151, 155, 159, 163, 167, 171, 175, 179, 183, 187, 191, 195, 199, 203, 207, 211, 215, 219, 223, 227, 231, 235, 239, 243, 247, 251, 255, 259, 263, 267, 271, 275, 279, 283, 287, 291, 295, 299, 303, 307, 311, 315, 319, 323, 327, 331, 335, 339, 343, 347, 351, 355, 359, 363, 367, 371, 375, 379, 383, 387, 391, 395, 399, 403, 407, 411, 415, 419, 423, 427, 431, 435, 439, 443, 447, 451, 455, 459, 463, 467, 471, 475, 479, 483, 487, 491, 495, 499, 503, 507, 511, 515, 519, 523, 527, 531, 535, 539, 543, 547, 551, 555, 559, 563, 567, 571, 575, 579, 583, 587, 591, 595, 599, 603, 607, 611, 615, 619, 623, 627, 631, 635, 639, 643, 647, 651, 655, 659, 663, 667, 671, 675, 679, 683, 687, 691, 695, 699, 703, 707, 711, 715, 719, 723, 727, 731, 735, 739, 743, 747, 751, 755, 759, 763, 767, 771, 775, 779, 783, 787, 791, 795, 799, 803, 807, 811, 815, 819, 823, 827, 831, 835, 839, 843, 847, 851, 855, 859, 863, 867, 871, 875, 879, 883, 887, 891, 895, 899, 903, 907, 911, 915, 919, 923, 927, 931, 935, 939, 943, 947, 951, 955, 959, 963, 967, 971, 975, 979, 983, 987, 991, 995, 999, 1003, 1007, 1011, 1015, 1019, 1023, 1027, 1031, 1035, 1039, 1043, 1047, 1051, 1055, 1059, 1063, 1067, 1071, 1075, 1079, 1083, 1087, 1091, 1095, 1099, 1103, 1107, 1111, 1115, 1119, 1123, 1127, 1131, 1135, 1139, 1143, 1147, 1151, 1155, 1159, 1163, 1167, 1171, 1175, 1179, 1183, 1187, 1191, 1195, 1199, 1203, 1207, 1211, 1215, 1219, 1223, 1227, 1231, 1235, 1239, 1243, 1247, 1251, 1255, 1259, 1263, 1267, 1271, 1275, 1279, 1283, 1287, 1291, 1295, 1299, 1303, 1307, 1311, 1315, 1319, 1323, 1327, 1331, 1335, 1339, 1343, 1347, 1351, 1355, 1359, 1363, 1367, 1371, 1375, 1379, 1383, 1387, 1391, 1395, 1399, 1403, 1407, 1411, 1415, 1419, 1423, 1427, 1431, 1435, 1439, 1443, 1447, 1451, 1455, 1459, 1463, 1467, 1471, 1475, 1479, 1483, 1487, 1491, 1495, 1499, 1503, 1507, 1511, 1515, 1519, 1523, 1527, 1531, 1535, 1539, 1543, 1547, 1551, 1555, 1559, 1563, 1567, 1571, 1575, 1579, 1583, 1587, 1591, 1595, 1599, 1603, 1607, 1611, 1615, 1619, 1623, 1627, 1631, 1635, 1639, 1643, 1647, 1651, 1655, 1659, 1663, 1667, 1671, 1675, 1679, 1683, 1687, 1691, 1695, 1699, 1703, 1707, 1711, 1715, 1719, 1723, 1727, 1731, 1735, 1739, 1743, 1747, 1751, 1755, 1759, 1763, 1767, 1771, 1775, 1779, 1783, 1787, 1791, 1795, 1799, 1803, 1807, 1811, 1815, 1819, 1823, 1827, 1831, 1835, 1839, 1843, 1847, 1851, 1855, 1859, 1863, 1867, 1871, 1875, 1879, 1883, 1887, 1891, 1895, 1899, 1903, 1907, 1911, 1915, 1919, 1923, 1927, 1931, 1935, 1939, 1943, 1947, 1951, 1955, 1959, 1963, 1967, 1971, 1975, 1979, 1983, 1987, 1991, 1995, 1999, 2003, 2007, 2011, 2015, 2019, 2023, 2027, 2031, 2035, 2039, 2043, 2047, 2051, 2055, 2059, 2063, 2067, 2071, 2075, 2079, 2083, 2087, 2091, 2095, 2099, 2103, 2107, 2111, 2115, 2119, 2123, 2127, 2131, 2135, 2139, 2143, 2147, 2151, 2155, 2159, 2163, 2167, 2171, 2175, 2179, 2183, 2187, 2191, 2195, 2199, 2203, 2207, 2211, 2215, 2219, 2223, 2227, 2231, 2235, 2239, 2243, 2247, 2251, 2255, 2259, 2263, 2267, 2271, 2275, 2279, 2283, 2287, 2291, 2295, 2299, 2303, 2307, 2311, 2315, 2319, 2323, 2327, 2331, 2335, 2339, 2343, 2347, 2351, 2355, 2359, 2363, 2367, 2371, 2375, 2379, 2383, 2387, 2391, 2395, 2399, 2403, 2407, 2411, 2415, 2419, 2423, 2427, 2431, 2435, 2439, 2443, 2447, 2451, 2455, 2459, 2463, 2467, 2471, 2475, 2479, 2483, 2487, 2491, 2495, 2499, 2503, 2507, 2511, 2515, 2519, 2523, 2527, 2531, 2535, 2539, 2543, 2547, 2551, 2555, 2559, 2563, 2567, 2571, 2575, 2579, 2583, 2587, 2591, 2595, 2599, 2603, 2607, 2611, 2615, 2619, 2623, 2627, 2631, 2635, 2639, 2643, 2647, 2651, 2655, 2659, 2663, 2667, 2671, 2675, 2679, 2683, 2687, 2691, 2695, 2699, 2703, 2707, 2711, 2715, 2719, 2723, 2727, 2731, 2735, 2739, 2743, 2747, 2751, 2755, 2759, 2763, 2767, 2771, 2775, 2779, 2783, 2787, 2791, 2795, 2799, 2803, 2807, 2811, 2815, 2819, 2823, 2827, 2831, 2835, 2839, 2843, 2847, 2851, 2855, 2859, 2863, 2867, 2871, 2875, 2879, 2883, 2887, 2891, 2895, 2899, 2903, 2907, 2911, 2915, 2919, 2923, 2927, 2931, 2935, 2939, 2943, 2947, 2951, 2955, 2959, 2963, 2967, 2971, 2975, 2979, 2983, 2987, 2991, 2995, 2999, 3003, 3007, 3011, 3015, 3019, 3023, 3027, 3031, 3035, 3039, 3043, 3047, 3051, 3055, 3059, 3063, 3067, 3071, 3075, 3079, 3083, 3087, 3091, 3095, 3099, 3103, 3107, 3111, 3115, 3119, 3123, 3127, 3131, 3135, 3139, 3143, 3147, 3151, 3155, 3159, 3163, 3167, 3171, 3175, 3179, 3183, 3187, 3191, 3195, 3199, 3203, 3207, 3211, 3215, 3219, 3223, 3227, 3231, 3235, 3239, 3243, 3247, 3251, 3255, 3259, 3263, 3267, 3271, 3275, 3279, 3283, 3287, 3291, 3295, 3299, 3303, 3307, 3311, 3315, 3319, 3323, 3327, 3331, 3335, 3339, 3343, 3347, 3351, 3355, 3359, 3363, 3367, 3371, 3375, 3379, 3383, 3387, 3391, 3395, 3399, 3403, 3407, 3411, 3415, 3419, 3423, 3427, 3431, 3435, 3439, 3443, 3447, 3451, 3455, 3459, 3463, 3467, 3471, 3475, 3479, 3483, 3487, 3491, 3495, 3499, 3503, 3507, 3511, 3515, 3519, 3523, 3527, 3531, 3535, 3539, 3543, 3547, 3551, 3555, 3559, 3563, 3567, 3571, 3575, 3579, 3583, 3587, 3591, 3595, 3599, 3603, 3607, 3611, 3615, 3619, 3623, 3627, 3631, 3635, 3639, 3643, 3647, 3651, 3655, 3659, 3663, 3667, 3671, 3675, 3679, 3683, 3687, 3691, 3695, 3699, 3703, 3707, 3711, 3715, 3719, 3723, 3727, 3731, 3735, 3739, 3743, 3747, 3751, 3755, 3759, 3763, 3767, 3771, 3775, 3779, 3783, 3787, 3791, 3795, 3799, 3803, 3807, 3811, 3815, 3819, 3823, 3827, 3831, 3835, 3839, 3843, 3847, 3851, 3855, 3859, 3863, 3867, 3871, 3875, 3879, 3883, 3887, 3891, 3895, 3899, 3903, 3907, 3911, 3915, 3919, 3923, 3927, 3931, 3935, 3939, 3943, 3947, 3951, 3955, 3959, 3963, 3967, 3971, 3975, 3979, 3983, 3987, 3991, 3995, 3999, 4003, 4007, 4011, 4015, 4019, 4023, 4027, 4031, 4035, 4039, 4043, 4047, 4051, 4055, 4059, 4063, 4067, 4071, 4075, 4079, 4083, 4087, 4091, 4095, 4099, 4103, 4107, 4111, 4115, 4119, 4123, 4127, 4131, 4135, 4139, 4143, 4147, 4151, 4155, 4159, 4163, 4167, 4171, 4175, 4179, 4183, 4187, 4191, 4195, 4199, 4203, 4207, 4211, 4215, 4219, 4223, 4227, 4231, 4235, 4239, 4243, 4247, 4251, 4255, 4259, 4263, 4267, 4271, 4275, 4279, 4283, 4287, 4291, 4295, 4299, 4303, 4307, 4311, 4315, 4319, 4323, 4327, 4331, 4335, 4339, 4343, 4347, 4351, 4355, 4359, 4363, 4367, 4371, 4375, 4379, 4383, 4387, 4391, 4395, 4399, 4403, 4407, 4411, 4415, 4419, 4423, 4427, 4431, 4435, 4439, 4443, 4447, 4451, 4455, 4459, 4463, 4467, 4471, 4475, 4479, 4483, 4487, 4491, 4495, 4499, 4503, 4507, 4511, 4515, 4519, 4523, 4527, 4531, 4535, 4539, 4543, 4547, 4551, 4555, 4559, 4563, 4567, 4571, 4575, 4579, 4583, 4587, 4591, 4595, 4599, 4603, 4607, 4611, 4615, 4619, 4623, 4627, 4631, 4635, 4639, 4643, 4647, 4651, 4655, 4659, 4663, 4667, 4671, 4675, 4679, 4683, 4687, 4691, 4695, 4699, 4703, 4707, 4711, 4715, 4719, 4723, 4727, 4731, 4735, 4739, 4743, 4747, 4751, 4755, 4759, 4763, 4767, 4771, 4775, 4779, 4783, 4787, 4791, 4795, 4799, 4803, 4807, 4811, 4815, 4819, 4823, 4827, 4831, 4835, 4839, 4843, 4847, 4851, 4855, 4859, 4863, 4867, 4871, 4875, 4879, 4883, 4887, 4891, 4895, 4899, 4903, 4907, 4911, 4915, 4919, 4923, 4927, 4931, 4935, 4939, 4943, 4947, 4951, 4955, 4959, 4963, 4967, 4971, 4975, 4979, 4983, 4987, 4991, 4995, 4999, 5003, 5007, 5011, 5015, 5019, 5023, 5027, 5031, 5035, 5039, 5043, 5047, 5051, 5055, 5059, 5063, 5067, 5071, 5075, 5079, 5083, 5087, 5091, 5095, 5099, 5103, 5107, 5111, 5115, 5119, 5123, 5127, 5131, 5135, 5139, 5143, 5147, 5151, 5155, 5159, 5163, 5167, 5171, 5175, 5179, 5183, 5187, 5191, 5195, 5199, 5203, 5207, 5211, 5215, 5219, 5223, 5227, 5231, 5235, 5239, 5243, 5247, 5251, 5255, 5259, 5263, 5267, 5271, 5275, 5279, 5283, 5287, 5291, 5295, 5299, 5303, 5307, 5311, 5315, 5319, 5323, 5327, 5331, 5335, 5339, 5343, 5347, 5351, 5355, 5359, 5363, 5367, 5371, 5375, 5379, 5383, 5387, 5391, 5395, 5399, 5403, 5407, 5411, 5415, 5419, 5423, 5427, 5431, 5435, 5439, 5443, 5447, 5451, 5455, 5459, 5463, 5467, 5471, 5475, 5479, 5483, 5487, 5491, 5495, 5499, 5503, 5507, 5511, 5515, 5519, 5523, 5527, 5531, 5535, 5539, 5543, 5547, 5551, 5555, 5559, 5563, 5567, 5571, 5575, 5579, 5583, 5587, 5591, 5595, 5599, 5603, 5607, 5611, 5615, 5619, 5623, 5627, 5631, 5635, 5639, 5643, 5647, 5651, 5655, 5659, 5663, 5667, 5671, 5675, 5679, 5683, 5687, 5691, 5695, 5699, 5703, 5707, 5711, 5715, 5719, 5723, 5727, 5731, 5735, 5739, 5743, 5747, 5751, 5755, 5759, 5763, 5767, 5771, 5775, 5779, 5783, 5787, 5791, 5795, 5799, 5803, 5807, 5811, 5815, 5819, 5823, 5827, 5831, 5835, 5839, 5843, 5847, 5851, 5855, 5859, 5863, 5867, 5871, 5875, 5879, 5883, 5887, 5891, 5895, 5899, 5903, 5907, 5911, 5915, 5919, 5923, 5927, 5931, 5935, 5939, 5943, 5947, 5951, 5955, 5959, 5963, 5967, 5971, 5975, 5979, 5983, 5987, 5991, 5995, 5999, 6003, 6007, 6011, 6015, 6019, 6023, 6027, 6031, 6035, 6039, 6043, 6047, 6051, 6055, 6059, 6063, 6067, 6071, 6075, 6079, 6083, 6087, 6091, 6095, 6099, 6103, 6107, 6111, 6115, 6119, 6123, 6127, 6131, 6135, 6139, 6143, 6147, 6151, 6155, 6159, 6163, 6167, 6171, 6175, 6179, 6183, 6187, 6191, 6195, 6199, 6203, 6207, 6211, 6215, 6219, 6223, 6227, 6231, 6235, 6239, 6243, 6247, 6251, 6255, 6259, 6263, 6267, 6271, 6275, 6279, 6283, 6287, 6291, 6295, 6299, 6303, 6307, 6311, 6315, 6319, 6323, 6327, 6331, 6335, 6339, 6343, 6347, 6351, 6355, 6359, 6363, 6367, 6371, 6375, 6379, 6383, 6387, 6391, 6395, 6399, 6403, 6407, 6411, 6415, 6419, 6423, 6427, 6431, 6435, 6439, 6443, 6447, 6451, 6455, 6459, 6463, 6467, 6471, 6475, 6479, 6483, 6487, 6491, 6495, 6499, 6503, 6507, 6511, 6515, 6519, 6523, 6527, 6531, 6535, 6539, 6543, 6547, 6551, 6555, 6559, 6563, 6567, 6571, 6575, 6579, 6583, 6587, 6591, 6595, 6599, 6603, 6607, 6611, 6615, 6619, 6623, 6627, 6631, 6635, 6639, 6643, 6647, 6651, 6655, 6659, 6663, 6667, 6671, 6675, 6679, 6683, 6687, 6691, 6695, 6699, 6703, 6707, 6711, 6715, 6719, 6723, 6727, 6731, 6735, 6739, 6743, 6747, 6751, 6755, 6759, 6763, 6767, 6771, 6775, 6779, 6783, 6787, 6791, 6795, 6799, 6803, 6807, 6811, 6815, 6819, 6823, 6827, 6831, 6835, 6839, 6843, 6847, 6851, 6855, 6859, 6863, 6867, 6871, 6875, 6879, 6883, 6887, 6891, 6895, 6899, 6903, 6907, 6911, 6915, 6919, 6923, 6927, 6931, 6935, 6939, 6943, 6947, 6951, 6955, 6959, 6963, 6967, 6971, 6975, 6979, 6983, 6987, 6991, 6995, 6999, 7003, 7007, 7011, 7015, 7019, 7023, 7027, 7031, 7035, 7039, 7043, 7047, 7051, 7055, 7059, 7063, 7067, 7071, 7075, 7079, 7083, 7087, 7091, 7095, 7099, 7103, 7107, 7111, 7115, 7119, 7123, 7127, 7131, 7135, 7139, 7143, 7147, 7151, 7155, 7159, 7163, 7167, 7171, 7175, 7179, 7183, 7187, 7191, 7195, 7199, 7203, 7207, 7211, 7215, 7219, 7223, 7227, 7231, 7235, 7239, 7243, 7247, 7251, 7255, 7259, 7

換されているもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n$ A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

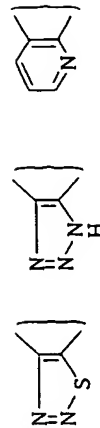
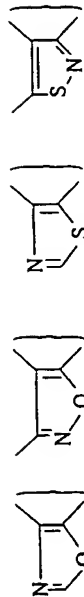
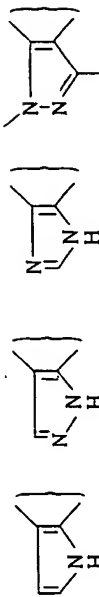
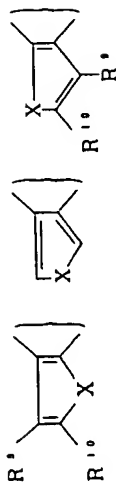
$-COOR'$ 基 [基中、 R' は水素原子、炭素数 1～7 のアラルキル基、置換されているもよいフェニル基、置換されているもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されているもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n$ A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、A はヘテロ環を示す) を示す]、

$-CONRR'R''$ 基 [基中、 R' および R'' は同一あるいは異なって、水素原子、炭素数 1～7 のアラルキル基、置換されているもよいフェニル基、置換されているもよい炭素数 9～11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されているもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n$ A 基 (n は 0、または 1, 2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示し、あるいは R' および R'' はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す]、あるいは

$-CH=CHRR'$ 基 (基中、 R' は炭素数 1～4 のアラルキル基、又は置換されているもよいフェニル基を示す) を表わし、



は



(式中、 R' および R'' は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換されているもよいアミノ基、エステル化もしくはアミド化されているもよいカルボキシ基、炭素数 1～4 のアラルキル基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、置換されているもよいフェニル基、置換されているもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は置換されているもよいヘテロ環を示し、あるいは R' および R'' は一緒になっ



を示し、Xは酸素原子又は硫黄原子を示す)から成る群から選ばれた
るいずれか1つの骨格を表わす)

で表わされるインゲン誘導体、その薬理学的に許容される塩が挙げられる。

また、薬理学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸またはマレイン酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、アジピン酸、バルミチン酸、タンニン酸等の有機酸、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属のような無機金属、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、あるいはアンモニウム等の有機アミンとの塩をあげることができる。

式中、R'は酸素原子あるいは炭素数1~4のアルキル基を表わし、アルキル基の好ましい例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等炭素数1~4の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シクロブチル等の飽和脂環式炭化水素基、シクロプロピルメチル基等があげられる。好ましい例としては、R'は酸素原子、メチル基またはエチル基があげられる。

また、R'は酸素原子、

-OR'基[基中、R'は酸素原子、炭素数1~7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9~11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7~11のアラルキル基、又は-(CH₂)_n

42

A基(nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]、

-OCOR'基[基中、R'は酸素原子、炭素数1~7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9~11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7~11のアラルキル基、又は-(CH₂)_nA基(nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]、

-COOR'基[基中、R'は酸素原子、炭素数1~7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9~11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7~11のアラルキル基、又は-(CH₂)_nA基(nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]、

-CONR'R'基[基中、R'およびR'は同一あるいは異なって、酸素原子、炭素数1~7のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9~11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7~11のアラルキル基、又は-(CH₂)_nA基(nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]、あるいは

-CH=CHR'基(基中、R'は炭素数1~4のアルキル基、または置換されていてもよいフェニル基を示す)があげられる。

具体例として、R'、R'、R'、R'、およびR'の炭素数1、

43

～7のアラルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、ヘプチル等炭素数1～7の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の飽和脂環式炭化水素基、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等の飽和脂環式炭化水素-脂肪族炭化水素基等があげられる。

炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環としては、インデン、インダン、ナフタレン、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン等があげられる。

炭素数7～11のアラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等があげられる。

フェニル基、炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環および炭素数7～11のアラルキル基は、その環上に例えば、

水酸基；

カルボキシル基；

アミノ基；

塩素原子、フッ素原子のようなハロゲン原子；

メチル基、エチル基、プロピル基のような好ましくは炭素数1～

4のアラルキル基；

4 4

ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数7～11のアラルキル基およびフェニル基；

メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基のようないくは炭素数1～4のアラルキルオキシ基；

ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基の様な好ましくは炭素数7～11のアラルキルオキシ基およびフェノキシ基；

メトシカルボニル基、エトシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基のようないくは炭素数2～5のアラルキルオキシカルボニル基；

ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基の様な好ましくは炭素数8～12のアラルキルオキシカルボニル基およびフェノキシカルボニル基；

メチル基、エチル基、プロピル基のようないくは炭素数1～4のアラルキル基、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数7～11のアラルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の1個、あるいは同一または異なる2個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基；あるいは

メチル基、エチル基、プロピル基のようないくは炭素数1～4のアラルキル基、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数7～11のアラルキル基およびフェニル基の様な好ましくは炭素数1～4のアラルキル基、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数7～11のアラルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の1個、あるいは同一または異なる2個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基、又は 窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～8員のヘテロ環、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基を有

4 5

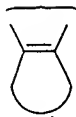
するカルバモイル基：

第おに選ばれた1〜2個の置換基で置換されていてよい。

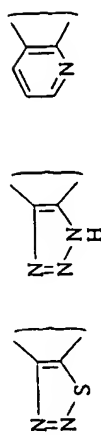
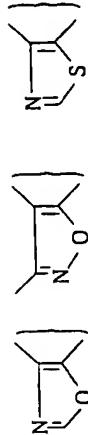
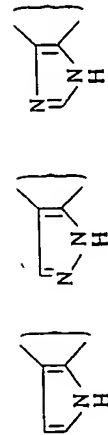
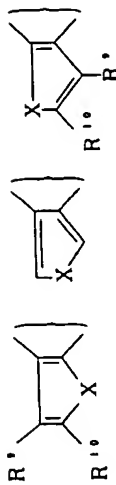
Aで示されるヘテロ環としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1〜3個のヘテロ原子を含有する5〜10員単環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和のヘテロ環、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラン、インドル、ペンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピラン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ペンズイミダゾール、ペンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリンおよびこれらの部分的にあるいは完全に飽和している環等があげられる。

R' および R' がそれらが結合している窒素原子と一緒に becoming 、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでもよいヘテロ環の好ましい具体例としては、好ましくは 5 ~ 8 員のヘテロ環、例えば、ピロリジン、ピベリジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピベリジン、ピベラジン、ホモピベラジン等があげられる。

R^0 の成分数 1~4 のアルキル基、置換されていてもよいフエニル基の置換基としては、 R^1 、 R^1 、 R^1 、 R^1 、 R^1 、および R^1 について前記したものがあげられる。



五



(式中、 R^0 および R^1 は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数7～11のアララルキル基、又は置換されていてもよいテトラ環を示し、あるいは R^1 および R^1 は一緒になって



を示し、そしてXは酸素原子あるいは硫黄原子を示す)があげられる。

R^o およびR^{1o}のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等があげられる。

置換されているもよいアミノ基としては、無置換のアミノ基の他、メチル基、エチル基、プロピル基のような好ましくは炭素数1～4のアルキル基や、ベンジル基の様な好ましくは炭素数7～11のアラルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の1個、あるいは、同一または異なる2個の組み合わせで置換されたアミノ基、あるいは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでもよい5～8員のヘテロ環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基等があげられる。

エステル化もしくはアミド化されているもよいカルボキシシル基としては、カルボキシシル基の他、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基の様な好ましくは炭素数2～5のアラルキルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基の様な好ましくは炭素数8～12のアラルキルオキシカルボニル基およびフェノキシカルボニル基、アミノ基の他、メチル基、エチル基、プロピル基の様な好ましくは炭素数1～4のアラルキル基や、ベンジル基の様な好ましくは炭素数7～11のアラルキル基およびフェニル基等から選ばれた置換基の1個、あるいは、同一または異なる2個の組み合わせで置換されたアミノ基、あるいは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ

48

原子を含んでもよい5～8員のヘテロ環、例えば、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基を有するカルバモイル基等があげられる。

炭素数1～4のアラルキル基としては、R¹ について前記したものがあげられる。

炭素数1～4のアラルキルオキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、ブチルオキシ基等があげられる。

置換されているもよいフェニル基、置換されているもよい炭素数7～11のアラルキル基としては、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、およびR⁷ について前記したものがあげられる。

置換されているもよいヘテロ環としては、Aについて前記したものがあげられ、これらはさらに環上に例えば、R⁸ およびR⁹ について前記した、ハロゲン原子、炭素数1～4のアラルキル基、炭素数1～4のアラルキルオキシ基等の置換基を有していてもよく、例えば、フラン、チオフラン、3-メチルピロリジン等があげられる。

インダン誘導体の好ましい化合物としては、R¹ が水素原子を示すインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

また、R¹ が-OR¹ 基[基中、R¹ は水素原子、炭素数1～7のアラルキル基、置換されているもよいフェニル基、置換されているもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されているもよい炭素数7～11のアラルキル基、または-(CH₂)_n A基(nは0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す]を示す前記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

また、R¹ が-O-C-O-R¹ 基[基中、R¹ は水素原子、炭素数1～7のアラルキル基、置換されているもよいフェニル基、置換されて

19

いてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n$ A基 (n は0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す前記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

また、 R^1 が $-COOR^2$ 基〔基中、 R^2 は水素原子、炭素数1～7のアラルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n$ A基 (n は0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示す〕を示す上記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

さらに、 R^1 が $-CONR^2R^3$ 基〔基中、 R^2 および R^3 は同一あるいは異なる、水素原子、炭素数1～7のアラルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、又は $-(CH_2)_n$ A基 (n は0、または1、2もしくは3の整数を示し、そしてAはヘテロ環を示す)を示し、あるいは R^1 および R^3 はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す〕を示す上記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

さらに、 R^1 が $-CH=CHR^2$ 基〔基中、 R^2 は炭素数1～4のアラルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す)を示す上記のインダン誘導体又はその薬理学的に許容される塩が挙げられる。

特に好ましい具体的化合物としては、下記の化合物が挙げられる。

・
4-(2-インダニルアミノ)-5-メチルチエノ [2, 3-d]ピリミジン、
4-(2-インダニルアミノ)チエノ [3, 4-d]ピリミジン、
4-(2-インダニルアミノ)-7-メチルチエノ [3, 2-d]ピリミジン、
4-(2-インダニルアミノ)ピロ [2, 3-d]ピリミジン、
4-(2-インダニルアミノ)ピラゾロ [3, 4-d]ピリミジン、
、
7-(2-インダニルアミノ)-6-トリアゾロ [4, 5-d]ピリミジン、
7-(2-インダニルアミノ)オキサゾロ [5, 4-d]ピリミジン、
3-メチル-4-(2-インダニルアミノ)イソキサゾロ [5, 4-d]ピリミジン、
7-(2-インダニルアミノ)チアゾロ [5, 4-d]ピリミジン、
、
2-(2-インダニルアミノ)-1-チア-2, 3, 5, 7-テトラザインテン、
6-(2-インダニルアミノ)-7-メチルイソチアゾロ [3, 4-d]ピリミジン、
7-(2-インダニルアミノ)-1, 3-ジメチル-1H-ピラゾロ [4, 3-d]ピリミジン、
4-(2-インダニルアミノ)ピリド [2, 3-d]ピリミジン、
4-[N-(2-インダニル)-N-メチルアミノ]-5-メチル

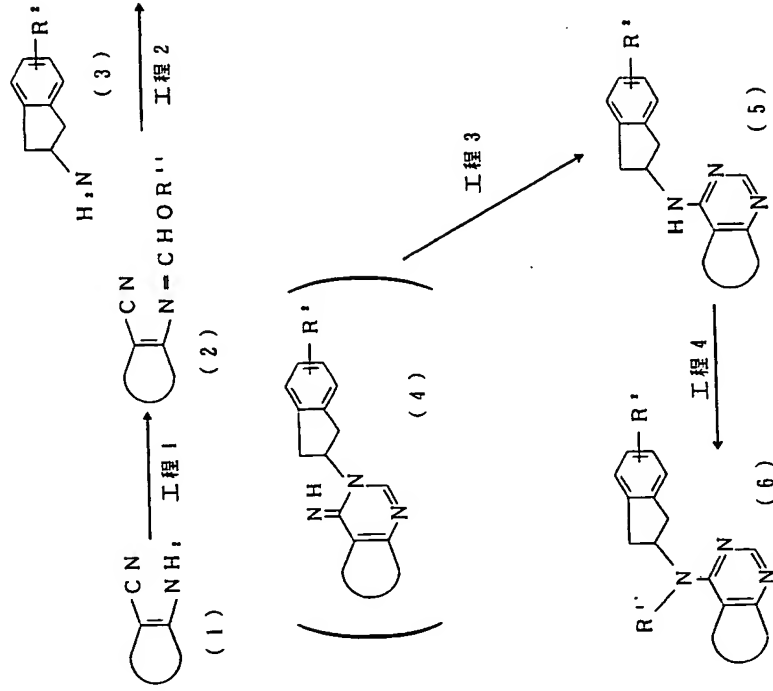
チエノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(2-インダニルアミノ)-5-フェニルチエノ [2, 3-d]
] ピリミジン、
 4-(2-インダニルアミノ)-5-(2-チエニル) チエノ [2,
 3-d] ピリミジン、
 5-(2-フリル)-4-(2-インダニルアミノ) チエノ [2,
 3-d] ピリミジン、
 4-(2-インダニルアミノ)-5, 6-ジメチルチエノ [2, 3-
 d] ピリミジン、
 4-(2-インダニルアミノ)-5-[6-(3-メチルピリジ
 ル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(2-インダニルアミノ)-5-イソプロピルチエノ [2, 3-
 d] ピリミジン、
 4-(5-メトキシインダン-2-イル) アミノ-5-メチルチエ
 ノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(5-ヒドロキシインダン-2-イル) アミノ-5-メチルチ
 エノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(5-フェノキシインダン-2-イル) アミノ-5-メチルチ
 エノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-[5-[(E)-2-(4-メチルフェニル) エチニル] イン
 ダン-2-イル] アミノ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミ
 ジン、
 4-(5-メトキシカルボニルインダン-2-イル) アミノ-5-
 メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(5-カルボキシインダン-2-イル) アミノ-5-メチルチ
 エノ [2, 3-d] ピリミジン ナトリウム塩、
 N-プロピル-2-(5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン

-4-イル) アミノ-5-インダンカルボキサミド、
 N-フェニル-2-(5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン
 -4-イル) アミノ-5-インダンカルボキサミド、
 N-ベンジル-2-(5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン
 -4-イル) アミノ-5-インダンカルボキサミド、
 2-[5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] ア
 ミノインダン-5-カルボン酸 モルホリンアミド、
 4-(4-メトキシインダン-2-イル) アミノ-5-メチルチエ
 ノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(4-メトキシカルボニルインダン-2-イル) アミノ-5-
 メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(5-アセトキシインダン-2-イル) アミノ-5-メチルチ
 エノ [2, 3-d] ピリミジン、
 4-(5-ベンゾイルオキシインダン-2-イル) アミノ-5-メ
 チルチエノ [2, 3-d] ピリミジン、
 6-(2-インダニルアミノ) プリン、及び
 4-(2-インダニルアミノ) チエノ [3, 2-d] ピリミジン。
 本発明の有効成分として用いられる一般式 (XVII) で示されるイ
 ンダン誘導体は、例えば、特開平5-310743号公報、特開平5-310748
 号公報、J. Am. Chem. Soc., 76, 6073(1954)、J. Am. Chem. Soc
 .. 78, 784(1956)、J. Am. Chem. Soc., 88, 3829(1966)、J. Org
 . Chem., 26, 4961(1961)、J. Org. Chem., 29, 2116(1964)、Ch
 em. Pharm. Bull., 16, 750(1968)、J. Chem. Soc. (C), 1856(196
 7)、Angew. Chem., internat. Edit., 6, 83(1967)、Arch. Pharm.
 Ber. Dtsch. Pharm. Ges., 301, 611(1968)、J. Med. Chem., 31,
 454(1988)、J. Heterocyclic Chem., 30, 509(1993)などに記載の
 方法およびこれらに準じた方法により製造することができる。

方法 1

一般式 (XVII) で示されるインダン誘導体は、例えば、反応工程 1 に示す方法によって製造することができる。

反応工程 1



まず、アミノニトリル (1) をオルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル等のオルトエステルと縮合することによりイミノエーテル (2) (R'' は炭素数 1~4 のアルキル基、好ましくはメチル

あるいはエチルを表わす) が得られる (工程 1)。この反応は、場合によっては無水酢酸の存在下で行われる。イミノエーテル (2) (R'' は炭素数 1~4 のアルキル基、好ましくはメチルあるいはエチルを表わす) は、式 (3) (R' は一般式 (XVII) と同じ意味を表わす) で表わされるアミノインダン誘導体あるいはそれらの塩と塩基性条件下反応すると、イミン体 (4) を経て工程 3 に示すジムロート転位により、式 (5) (R' は一般式 (XVII) と同じ意味を表わす) のインダン誘導体を与える。反応温度は 80℃~140℃が好ましい。

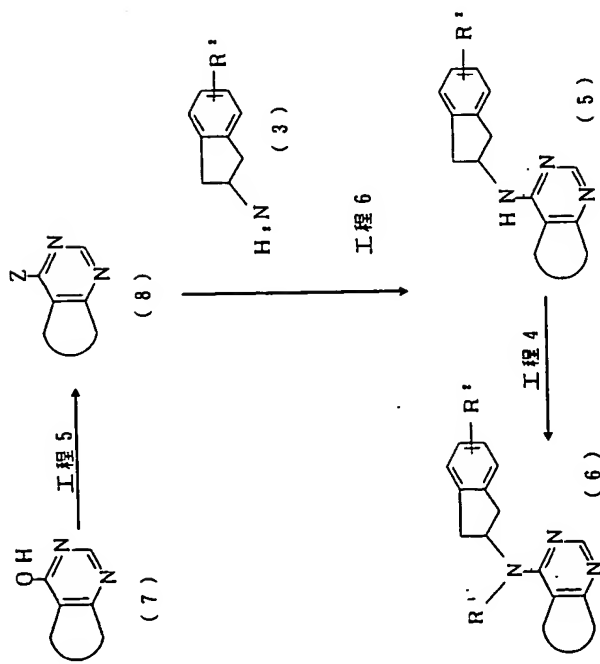
また、イミノエーテル (2) を単離することなく、無溶媒で以下の工程 2、工程 3 を行い、式 (5) (R' は一般式 (XVII) と同じ意味を表わす) のインダン誘導体を製造することもできる。

こうして得られた式 (5) (R' は一般式 (XVII) と同じ意味を表わす) のインダン誘導体のアミノ基をアルキル化することによって、式 (6) (R'' は炭素数 1~4 のアルキル基、及び R' は一般式 (XVII) と同じ意味を表わす) で表わされるインダン誘導体を製造することができる (工程 4)。アルキル化の方法としては、ハロゲン化アルキル、アルキルスルホン酸エステル、およびアルキル硫酸の求核置換反応や、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム等の還元剤の存在下、対応するアルデヒドおよびケトンと反応させる還元的アルキル化法等が適応できる。

方法 2

式 (5) (R' は一般式 (XVII) と同じ意味を表わす) のインダン誘導体は、反応工程 2 に示す方法によっても合成することができる。

反応工程式 2



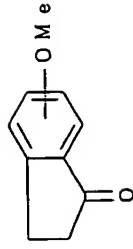
まず、式(7)で表わされる4-ヒドロキシピリミジン誘導体から、式(8)(式中、Zは脱離基、好ましくは塩素原子又はメチルチオ基を表わす)で表わされる4位置換体を合成する(工程5)。例えば、Zが塩素原子である式(8)で示される化合物は、式(7)をオキシ塩化リンあるいは塩化チオニルと、ジエチルアニリン等の塩基の存在下、あるいは非存在下加熱することによって合成することができる。また、Zがメチルチオ基である式(8)の化合物は、式(7)を五硫化二リン、続いて、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下、ヨウ化メチルと反応することにより合成することができる。

こうして得られた式(8)(式中、Zは脱離基、好ましくは塩素原子、メチルチオ基を表わす)を、トリエチルアミン等の塩基の存在下あるいは非存在下、室温~180℃の反応温度で、式(3)(R¹は一般式(XVII)と同じ意味を表わす)で表わされるアミノインダン誘導体あるいはそれらの塩によりアミノ化することによって、式(5)(R¹は一般式(XVI)と同じ意味を表わす)のインダン誘導体を得られる(工程6)。この反応は無溶媒、あるいは好ましくはエタノール等の非反応性溶媒中で行われる。

得られた式(5)(R¹は一般式(XVII)と同じ意味を表わす)のインダン誘導体のアミノ基のアルキル化は、前述した方法によって行われる(工程4)。

これらの方法で目的化合物を合成する際の合成原料となるアミノインダン誘導体(3)は、特開昭63-23853号公報、J. Med. Chem., 25, 1142(1982)、J. Med. Chem., 33, 703(1990)、Synthesis, 285(1995)、Chem. Rev., 95, 2457(1995)、J. Org. Chem., 58, 2201(1993)、Synthesis, 47(1989)、J. Am. Chem. Soc., 90, 5616(1968)、J. Am. Chem. Soc., 119, 7974(1997)、実験化学講座第20巻(第4版)、187ページ(1992年、丸善(株))、実験化学講座第22巻(第4版)、3ページ、43ページおよび137ページ(1992年、丸善(株))、実験化学講座第23巻(第4版)、7ページ(1992年、丸善(株))、に記載の方法およびこれらに準じた方法を用い、以下に示すような合成法によって製造することができる。

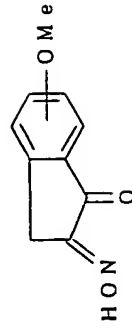
一般式(9)：



(9)

のケトン体のカルボニル基の α 位を、亜硝酸イソアミル、亜硝酸ブチル、亜硝酸エチル等の亜硝酸エステルを用い、塩酸などの酸触媒の存在下、ジエチルエーテル、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ベンゼン、塩化メチレン等の非反応性溶媒中、室温～60℃でオキシム化する。好ましくは、亜硝酸イソアミル、塩酸を用いて、メタノール中40℃で反応を行うと良い。

このようにして得られた一般式(10)：



(10)

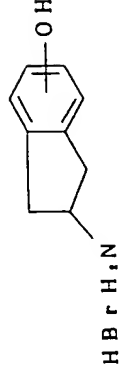
のオキシム体を好ましくは、酢酸中、硫酸あるいは過塩素酸等を添加し、塩化パラジウムの存在下あるいは非存在下、パラジウム炭素を触媒として、常圧あるいは加圧の水素雰囲気下、室温～60℃の反応温度で接触水素添加を行い、一般式(11)：



(11)

のアミン体が得られる。次に、アミン体(11)を、三臭化ホウ素

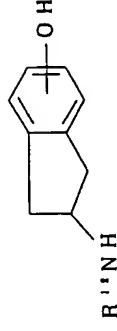
、三臭化ホウ素、ヨウ化水素酸、臭化水素酸等を用いて室温あるいは加熱下、好ましくは酢酸中、臭化水素酸を用いて加熱還流することによって、脱メチル化反応を行い一般式(12)：



(12)

で示される化合物が得られる。

一般式(13)：



(13)

(式中、R'はアミノ基の保護基、好ましくは、tertiaryブチシカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基である)で表される化合物は、化合物(12)のアミノ基への保護基の導入反応であり、[ペプチド合成の基礎と実験，泉屋信夫，加藤哲夫，菅柳東彦，協道典 著，(1985年，丸善(株))]記載の方法によって合成することができる。

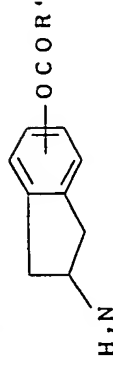
一般式(14)：



(14)

(式中、 R' は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物は、化合物(13)のエーテル化とアミノ保護基の脱保護反応により得られる。エーテル化は、例えば〔実験化学講座第20巻(第4版)、187ページ(1992年、丸善(株))〕記載の方法により行うことができる。また、アミノ保護基の脱保護反応も一般的方法、例えば〔ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫、加藤哲夫、青柳東彦、脇道典 著、(1985年、丸善(株))〕記載の方法によって行うことができ、好ましくは、酸あるいは接触水素添加による脱保護反応である。脱保護反応に酸を用いた場合、エーテル誘導体(14)は使用した酸との塩として製造できる。

一般式(15)：



(15)

(式中、 R' は前記と同じ意味を表わす) で表されるエステル誘導体は、化合物(13)のエステル化、続くアミノ基の脱保護反応により合成される。

エステル化は一般的方法、例えば、〔実験化学講座第22巻(第4版)、43ページ(1992年、丸善(株))〕記載の方法により行うことができる。アミノ保護基の脱保護反応は前述と同様の方法で行うことができる。

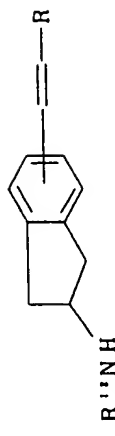
一般式(16)：



(16)

(式中、 R' は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物は、化合物(13)のフェノール性水酸基のトリフロロメタンスルホン酸エステル化であり、無水トリフロロメタンスルホン酸およびピリジンを用いて製造することができる。

一般式(17)：



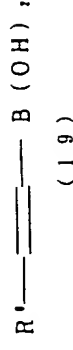
(17)

(式中、 R' および R'' は前記と同じ意味を表わす) で表されるニル誘導体は、トリフロロメタンスルホン酸エステル(16)と、一般式(18)：



(18)

(式中、 R' は前記と同じ意味を表わす) で表されるカテコールラン誘導体、あるいは一般式(19)：



(19)

タンスルホン酸、臭化水素、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いて除去することによって、使用した酸との塩として製造できる。

一般式 (21) :



(21)

(式中、R'は前記と同じ意味を表わす) で表されるカルボン酸は、ビニル誘導体 (17) の、1) 酸化的開裂によるアルデヒドの生成、2) アルデヒドのカルボン酸あるいはカルボン酸エステルへの酸化、及び3) カルボン酸エステルの加水分解 (カルボン酸エステルへ酸化された場合) を経て合成される。

1) の酸化的開裂によるアルデヒドの生成においては、好ましくは四酸化オスニウムと過ヨウ素酸ナトリウムの酸化剤を用い、エーテル、ジオキサン、アセトン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒のいずれかと水との混合溶媒中で反応を行う。

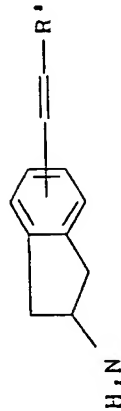
2) の酸化においては、好ましくは酸化剤として二酸化マンガンを、酸化銀、argentic oxide (AgO) のいずれか、溶媒としてメタノール、エタノール等のアルコールを使用し、室温〜50℃の温度で反応を行う。または、亜塩素酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、イソプロピレンあるいは過酸化水素、tert-ブタノール/水あるいはアセトニトリル/水の水性溶媒を用いて反応を行う。酸化剤として二酸化マンガンを使用した場合、使用したアルコールに対応したカルボン酸エステルが生成し、これをアルカリを用いた公知の方法で加水分解してカルボン酸とする。

また、ビニル誘導体 (17) を過マンガニカルウムと反応する

(式中、R'は前記と同じ意味を表わす) で表されるボロン酸誘導体の、パラジウム触媒および塩基を用いたクロスカップリング反応によって製造される。ここで用いるパラジウム触媒は、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(dppf) (dppf=1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、Pd(DBA)₂/ジフェニル (2,4,6-トリメチルフェニル) ロセン)、Pd(DBA)₂/ジフェニル (2,4,6-トリメチルフェニル) フェロセン)、Pd(DBA)₂/ジベンザルアセトン)、Pd(DBA)₂/ビス (2,4,6-トリメチルフェニル) フェニルホスフィン等であり、塩基は、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムエトキシド等であり、用いる溶媒は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼン、ジメチルエタン、エタノール等である。

さらに、パラジウム触媒の分解を防ぐために、ヨウ化カリウム、臭化カリウム、塩化リチウム等を添加してもよい。好ましくは、上記のパラジウム触媒のいずれかを用い、塩基として、リン酸三カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムのいずれか、溶媒として、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、あるいはトルエンとエタノールの混合溶媒のいずれか、さらに添加物として、臭化カリウム、塩化リチウムのいずれかを用いる。好ましい反応温度は、室温〜120℃である。

一般式 (20) :



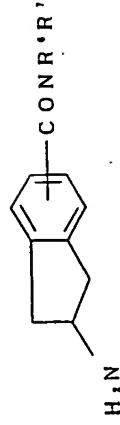
(20)

(式中、R'は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物は、化合物 (17) のアミノ保護基をトリフルオロメタンスルホン酸、メ

WO 01/21206 PCT/JF00/06364

に酸を用いた場合は使用した酸との塩として得られる。

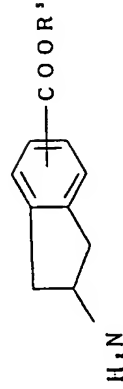
一般式 (22) :



(22)

(式中、R' および R'' は前記と同じ意味を表わす) で表されるアミド誘導体は、カルボン酸 (21) のアミド化、続いてアミノ保護基の脱保護反応によって製造できる。アミド化は一般的方法、例えば、[実験化学講座第22巻 (第4版)、137ページ (1992年、丸善 (株))、あるいは、ペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫、加藤哲夫、吉柳東彦、協進堂 著、(1985年、丸善 (株))] 記載の方法により行うことができる。アミノ保護基の脱保護反応は前述と同様の方法で行うことができる。脱保護反応に酸を用いた場合、アミド誘導体 (22) は使用した酸との塩として製造できる。

一般式 (23) :

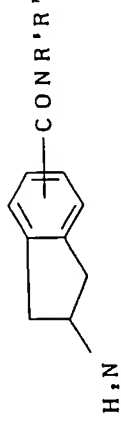


(23)

(式中、R' は前記と同じ意味を表わす) で表されるエステル誘導体は、カルボン酸 (21) のエステル化、続いてアミノ保護基の脱保護反応により得られる。エステル化およびアミノ保護基の脱保護反応は前述と同様の一般的な方法で行うことができる。脱保護反応

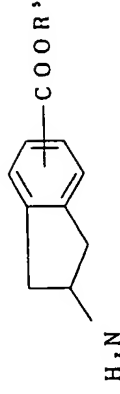
に酸を用いた場合は使用した酸との塩として得られる。

一般式 (22) :



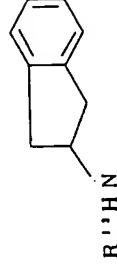
(22)

(式中、R' および R'' は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物、および一般式 (23) :



(23)

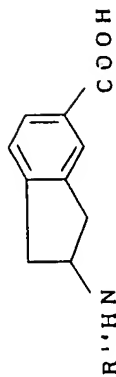
(式中、R' は前記と同じ意味を表わす) で表される化合物の一部は、次のような方法によっても合成することができる。まず、化合物 (24) :



(24)

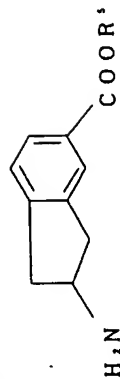
(式中、R'' はアミノ基の保護基、好ましくはアセチル基あるいはベンゾイル基を表わす) のベンゼン環へアセチル基を導入し、化合物 (25) :

アミノ基に別の保護基を導入して、化合物(28)：



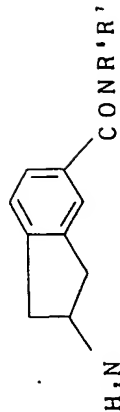
(28)

(式中、R'は、例えばtert-ブトキシカルボニル基あるいはベンジルオキシカルボニル基を表す)とし、これをエステル化、再脱保護すれば一般式(29)：



(29)

(式中、R'は前記と同じ意味を表わす)で示されるエステル体およびその塩が得られ、アミド化、再脱保護すれば一般式(30)：

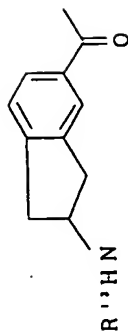


(30)

(式中、R'およびR'は前記と同じ意味を表わす)で示されるアミド体およびその塩が得られる。一般式(29)のエステル体は、化合物(27)を塩化チオニルまたは塩化水素もしくはトルエンスルホン酸等の酸の存在下、アルコール中で加熱することによって製造できる。

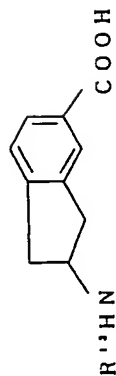
得られた本発明の有効成分として用いられる化合物(1)または

67



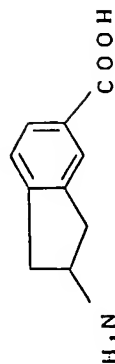
(25)

(式中、R'は前記と同じ意味を表わす)へと導く。アセチル化は、好ましくは塩化アセチルあるいは無水酢酸、塩化アルミニウム、塩化鉄(III)、塩化チタン(IV)等のルイス酸とニトロベンゼン、二硫化炭素、塩化メチレン、塩化エチレン等の溶媒を用いて行う。次に、得られたアセチル体(25)をハイポハライトと反応させる。好ましくは、ジオキサソラン/水、テトラヒドロフラン/水等の水性溶媒中で、次亜塩素酸ナトリウムあるいは次亜臭素酸ナトリウム等のハイポハライトと室温で反応させる。これによって、化合物(26)：



(26)

(式中、R'は前記と同じ意味を表わす)が得られ、続いて酸によってアミノ基の保護基を除去すれば脱保護体(27)：



(27)

は使用した酸との塩として製造できる。

66

(XVI)は、必要に応じて上記した種々の塩に変換することができ、また、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することができ、

さらに、本発明の有効成分として用いられる化合物(1)および化合物(XVII)の中には、不斉点を有するものがあり、これら光学異性体も本発明の有効成分として用いられる化合物に含まれ、これらはラセミ体から種々の方法により分離して単一の光学活性体として得ることができる。

用いられる方法としては、

(1) 光学活性カラムにより分離する方法、

(2) 光学活性な酸または塩基を用いて塩とした後、再結晶により分離する方法、

(3) 酵素反応を用いて分離する方法

(4) 上記(1)～(3)を組み合わせて分離する方法、

などが例示される。

これらの化合物は、一般的な投与方法を用いて、心筋炎、拡張型心筋症もしくは心不全の動物モデルにおいて薬効の評価が可能である。その動物モデルの例としては、血中もしくは生体組織において、NOもしくはTNF- α の上昇を示し、かつ心機能に異常が観察できるものであれば良く、汎用されているBMC ウイルス感染マウス(Shioi T, et al. (1997) J Mol Cell Cardiol 29, 2327-2334)などは好適に利用することができる。これらの化合物は、この動物モデルにおいて心機能の一部もしくは全てについての改善効果を示す。

本発明のNF- κ B阻害剤は、NOおよびTNF- α などの産生を抑制することを特徴とし、かつ炎症性心疾患に対して有用であるので、具体的な疾患としては、例えば急性心筋炎や急性心筋炎が慢性化した慢性心筋炎、急性心筋炎から進行した拡張型心筋症など挙げること

とができる。急性心筋炎には、通常、原因が不明なものとして分類される特発性心筋症や、ウイルス感染が直接的または間接的に証明されたウイルス性心筋炎などが含まれる。また、NOやTNF- α などの炎症性メディエーターの産生過剰が原因となる心不全にも用いることができる。

本発明に係る化合物を上述の医薬組成物として使用する場合、例えば、錠剤、カプセル剤、エリキシリ剤、マイクロカプセル剤等の剤形で経口的に、あるいは水若しくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との溶液、又は懸濁液剤等の注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、当該化合物と、生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、安定剤等とを、一般に認められた形態で混和することによって製造することができる。錠剤等に混和することができる添加剤としては、例えば、ゼラチンのような結合剤、コーンスターチのよう膨化剤、結晶性セルロースのような賦形剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤等を用いることができる。カプセルの剤形である場合には、前記の組成物に更に液状担体を含有することができ、注射のための無菌組成物も、通常の処方を用いることができる。

注射用の水溶液としてはブドウ糖等を含む等張液等が挙げられ、ポリエチレングリコールのような適当な溶解補助剤等と併用してもよい。また、緩衝剤、安定剤、保存剤、酸化防止剤、無痛化剤等を配合してもよい。このようにして得られる製剤は、例えば、ヒトをはじめとする哺乳動物に対して投与することができる。投与量は、投与経路、適用される疾患、処置される症状、処置を受ける患者等により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.01～100mg、好ましくは約0.1～50mg、より好ましくは約1.0～25mgである。非経口的に投与する場合

は、例えば、注射剤の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.001～50mg程度、好ましくは約0.01～25mg程度、より好ましくは約0.1～10mg程度を静脈注射により投与するのが好ましい。

本発明において、NF-κB阻害剤は単独で、その他の有効成分と配合せずに投与することもできるが、適用疾患、症状、合併症等を考慮して、他の有効成分を配合して医薬製剤として投与することもできる。また、これら他の有効成分からなる医薬との併用も可能である。このような場合、用いられる他の有効成分の例としては、免疫抑制剤、ACE阻害剤、ベータ遮断薬、利尿薬、強心薬等が挙げられる。

これら他の有効成分の使用により、例えば、免疫抑制剤の場合、移植拒絶反応、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、腎炎等に対して、ACE阻害剤の場合、高血圧、動脈硬化等に対して、ベータ遮断薬の場合、高血圧、動脈硬化等に対して、利尿薬の場合、腎炎、腎不全等に対して、強心薬の場合、急性心不全、自己免疫疾患、慢性関節リウマチ、移植拒絶反応等に対して、一層優れた治療効果を期待できる。

上記各他の有効成分の使用量は特に限定されないが、例えば、単独での効果発現最少量、副作用発現、等を考慮して決定される。

治療にあたり、NF-κB阻害剤を単独で有効成分として含む製剤および他の有効成分とともに含む製剤、併用療法の選択は、年齢、症状等に応じて医師により適宜選択される。

実施例

次に、実施例により本発明をさらに具体的に説明する。

製造例1. 3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1-

70

4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸

工程1. 2-(4-(ヒドロキシ-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル)フェニル)-1-

3-ジオキソラン

2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンズアルデヒド(5.03g, 20.94mmol)のTHF(200ml)溶液に、氷冷下、2-(4-プロモフェニル)-1,3-ジオキソラン(12.0g, 52.4mmol)とマグネシウム(1.40g, 57.6mmol)から調製したグリニャール試薬を滴下し、室温で4時間攪拌した後、反応液を水にあげ、エーテル抽出した。抽出液は水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製し、標題化合物(7.80g, 20.0mmol、収率96%)を得た。

工程2. 4-(アセトキシ-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル)ベンズアルデヒド

工程1で得た化合物(7.80g, 20.0mmol)を塩化メチレン(300ml)に溶解し、無水酢酸(6.12g, 60.0mmol)、ピリジン(4.74g, 59.9mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.22g, 10.0mmol)を加えた後、室温で16時間攪拌した。

反応液を5%塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去した。残渣およびp-トールエンスルホン酸1水和物(200mg)をアセトン(300ml)に溶解し、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水およびエーテルを加えて抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1)で精製し、標

71

、水素気流下、室温で16時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮することにより標題化合物(914mg、2.27mmol、収率85%)を得た。

工程6. 3-[4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチ

ルベンジル)フェニル]プロピオン酸

工程5で得た化合物(914mg、2.27mmol)を、2規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)および1,4-ジオキササン(15ml)の混合液に溶解し、70℃で3時間攪拌した。反応液に過塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物(731mg、1.95mmol、収率86%)を得た。

工程7. 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸

ン酸

工程6で得た化合物(1.00g、2.67mmol)をアセトニリル(30ml)および水(10ml)の混合液に溶解し、CAN(硝酸第二セリウムアンモニウム)(2.34g、4.27mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液を水にあげ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール-塩化メチレン)で精製後、エタノール/ヘキサンで結晶化し、標題化合物(662mg、1.92mmol、収率72%)を得た。

製造例2. 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸

リル酸

工程1. 3-[4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル]アクリル酸

73

題化合物(3.97g、10.2mmol、収率51%)を得た。

工程3. 3-[4-(アセトキシ-2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル]フェニル]アクリル酸エチルエステル

リル酸エチルエステル

ホスホノ酢酸トリエチル(1.70g、7.58mmol)をTHF(150ml)に溶解し、室温で水素化ナトリウム(303mg、60%、7.58mmol)を加えた後、40分間攪拌した。反応液に、氷冷下、工程2で得た化合物(2.26g、5.82mmol)のTHF(50ml)溶液を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応液を水にあげ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、標題化合物(2.37g、5.17mmol、収率89%)を得た。

工程4. 3-[4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル]アクリル酸エチルエステル

トリエチルシラン(720mg、6.21mmol)およびトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(TMSOTf)の塩化メチレン(250ml)溶液に、工程3で得た化合物(2.37g、5.17mmol)の塩化メチレン(50ml)溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、標題化合物(1.90g、4.74mmol、収率92%)を得た。

工程5. 3-[4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル

工程4で得た化合物(1.07g、2.67mmol)をエタノール(100ml)に溶解し、5%Pd-炭素(200mg)を加えた後

72

製造例 1 の工程 4 で得た化合物 (1. 35 g、3. 36 mmol) を、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) および 1, 4-ジオキサン (15 ml) の混合液に溶解し、70℃で3時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物 (1. 20 g、3. 23 mmol、収率 96%) を得た。

工程 2. 3-〔4-〔5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル〕フェニル〕アクリル

酸

工程 1 で得た化合物 (589 mg、1. 58 mmol) を、アセトニトリル (30 ml) および水 (10 ml) の混合液に溶解し、CAN (1. 38 g、2. 52 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を水にあげ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% メタノール-塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (452 mg、1. 32 mmol、収率 84%) を得た。

製造例 3. N-〔3-〔4-〔5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル〕フェニル〕プロピオニル〕モルフォリン

製造例 1 で得た 3-〔4-〔5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル〕フェニル〕プロピオン酸 (100 mg、0. 29 mmol) とモルフォリン (30 mg、0. 35 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (84 mg、0. 44 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィー (ヘキササン：酢酸エチル = 1 : 2) で精製した。

74

得られた黄色粉末を、塩化メチレン-ジエチルエーテルから結晶化し、標題化合物 (89 mg、0. 22 mmol、収率 74%) を黄色結晶として得た。

製造例 4. N-〔3-〔4-〔5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル〕フェニル〕プロピオニル〕チオモルホリン

製造例 1 で得た 3-〔4-〔5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル〕フェニル〕プロピオン酸 (27 mg、0. 078 mmol) とクロル炭酸エチル (15 mg、0. 139 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、-10℃でトリエチルアミン (14 mg、0. 139 mmol) を加えて30分間攪拌した後、チオモルフォリン (20 mg、0. 194 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈してエーテル抽出し、抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィー (ヘキササン：酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。得られた黄色粉末を、塩化メチレン-ジエチルエーテルから結晶化し、標題化合物 (26 mg、0. 061 mmol、収率 77%) を黄色結晶として得た。

製造例 5 および 6. N-〔3-〔4-〔5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル〕フェニル〕プロピオニル〕チオモルフォリン S-オキシド (製造例 5) および N-〔3-〔4-〔5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル〕フェニル〕プロピオニル〕チオモルフォリン S-オキシド (製造例 6)

製造例 4 の化合物 (200 mg、0. 47 mmol) の塩化メチレン (

75

50 ml) 溶液に、m-クロロ過安息香酸 (121 mg、0.70 mmol) を加えて、室温で5時間攪拌した。反応液を水洗した後、乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH-CH₂Cl₂) で精製し、製造例5の化合物 (60 mg、収率28%) および製造例6の化合物 (50 mg、収率24%) を得た。

製造例7～20

製造例3の方法に準じて、製造例7～20の化合物を合成した。

(製造例7)

N-[3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオニル]ピペリジン

ン

製造例1で得た3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオン酸 (200 mg、0.58 mmol) とピペリジン (64 mg、0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (118 mg、0.79 mmol、収率50%) を得た。

(製造例8)

N-[3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオニル]ジメチルアミン

製造例1で得た3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオン酸 (200 mg、0.58 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (62 mg、0.75 mmol) およびトリエチルアミン (76 mg、0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (38 mg、0.10 mmol、収率18%) を得た。

(製造例9)

N-[3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオニル]イソプロピルアミン

製造例1で得た3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオン酸 (200 mg、0.58 mmol) とイソプロピルアミン (44 mg、0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (46 mg、0.12 mmol、収率21%) を得た。

(製造例10)

N-[3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオニル]エタノールアミン

製造例1で得た3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオン酸 (200 mg、0.58 mmol) とエタノールアミン (47 mg、0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (65 mg、0.18 mmol、収率29%) を得た。

(製造例11)

N-[3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオニル]ベンジルアミン

製造例1で得た3-{4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル}プロピオン酸 (200 mg、0.58 mmol) とベンジルアミン (80 mg、0.75 mmol) を用いた他は製造例3と同様にして標題化合物 (33 mg、0.08 mmol、収率13%) を得た。

(製造例 12)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)プロピオニル]フェネチルアミン

ルアミン

製造例 1 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸 (200 mg, 0.58 mmol) とフェネチルアミン (91 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (61 mg, 0.14 mmol, 収率 24%) を得た。

(製造例 13)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]モルフォリン

リン

製造例 2 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸 (200 mg, 0.58 mmol) とモルフォリン (65 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (102 mg, 0.25 mmol, 収率 43%) を得た。

(製造例 14)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]チオモルフォリン

フォリン

製造例 2 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸 (200 mg, 0.58 mmol) とチオモルフォリン (77 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (140 mg, 0.33 mmol, 収率 56%) を得た。

(製造例 15)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]ビベリジン

ン

製造例 2 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸 (200 mg, 0.58 mmol) とビベリジン (65 mg, 0.76 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (129 mg, 0.32 mmol, 収率 54%) を得た。

(製造例 16)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]ジメチルアミン

ミン

製造例 2 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸 (200 mg, 0.58 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (61 mg, 0.75 mmol) およびトリエチルアミン (76 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (23 mg, 0.06 mmol, 収率 11%) を得た。

(製造例 17)

N-[3-(4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]イソプロピルアミン

ピルアミン

製造例 2 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ペンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸 (200 mg, 0.58 mmol) とイソプロピルアミン (44 mg, 0.75 mmol) を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物 (48 mg, 0.33 mmol, 収率 56%) を得た。

0. 13 mmol、収率 22%）を得た。

（製造例 18）

N-〔3-〔4-（5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕エタノールアミン

製造例 2 で得た 3-〔4-（5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル）フェニル〕アクリル酸（200 mg、0. 58 mmol）とエタノールアミン（46 mg、0. 75 mmol）を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物（14 mg、0. 04 mmol、収率 6%）を得た。

（製造例 19）

N-〔3-〔4-（5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕ベンジルアミン

製造例 2 で得た 3-〔4-（5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル）フェニル〕アクリル酸（200 mg、0. 58 mmol）とベンジルアミン（80 mg、0. 75 mmol）を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物（104 mg、0. 24 mmol、収率 42%）を得た。

（製造例 20）

N-〔3-〔4-（5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル）フェニル〕アクリロイル〕フェネチルアミン

製造例 2 で得た 3-〔4-（5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル）フェニル〕アクリル酸（200 mg、0. 58 mmol）とフェネチルアミン（91 mg、0. 75 mmol）を用いた他は製造例 3 と同様にして標題化合物（170 mg、0. 24 mmol、収率 42%）を得た。

0. 38 mmol、収率 65%）を得た。

製造例 21. 4-（5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル）安息香酸

方法 A

工程 1. 4-〔ヒドロキシ-（2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル）メチル〕安息香酸

1 規定水酸化ナトリウム水溶液（36 ml）に硝酸銀（3. 06 g、18. 00 mmol）の水溶液（20 ml）を滴下後、製造例 1 の工程 2 で得た 4-〔アセトキシ-（2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル）メチル〕ペンズアルデヒド（2. 34 g、6. 00 mmol）の THF（30 ml）溶液を滴下し、室温で 5 時間攪拌した。

反応液をろ過し、固体を熱水で洗浄した。ろ液と洗液を合わせて濃塩酸で酸性にし、エーテルで抽出した。抽出液を乾燥した後溶媒を留去し、標題化合物（2. 3 g、6. 37 mmol、収率 100%）を得た。

NMR (CDCl₃) : 2. 27 (3H, s), 3. 30 (3H, s), 3. 75 (1H, m), 3. 82 (3H, s), 3. 85 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 6. 04 (1H, broad), 7. 42 (2H, m), 8. 06 (2H, m)

FABMS (m/z) : 362 (M)⁺

工程 2. 4-（2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル）安息香酸

トリエチルシラン（1. 39 ml、8. 74 mmol）および TMSOTf（0. 056 ml、0. 31 mmol）の塩化メチレン（30 ml）溶液に、工程 1 で得た化合物（2. 26 g、6. 24 mmol）の塩化メチレン（12 ml）溶液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を

水洗、乾燥した後、溶媒を留去し、標題化合物 (1.98g、5.75mmol、収率96%)を得た。

NMR (CDCl₃,) : 2.07 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.07 (2H, s), 7.20 (2H, m), 7.99 (2H, m)

FABMS (m/z) : 346 (M+H)⁺

工程3. 4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベン

ソキノン-2-イルメチル)安息香酸

工程2で得た化合物 (1.98g、5.75mmol) をアセトニトリル (40ml) および水 (15ml) の混合液に溶解し、CAN (7.90g、14.5mmol) を加えて、室温で40分間撹拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え、生じた沈殿をろ取して標題化合物 (1.82g、5.76mmol、収率99%)を得た。

方法B

工程1. p-ヨード安息香酸メチルエステル

p-ヨード安息香酸 (500mg、2.02mmol) をメタノール (30ml) に溶解し、2Mトリメチルシリルジメタタン/ヘキサソル溶液 (13ml) を加え、室温下、2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、標題化合物を粗生成物 (500mg) として得た。これは、精製することなく次の反応の原料とした。

NMR (CDCl₃,) : 3.91 (3H, s), 7.74 (2H, d, J=8.4Hz), 7.80 (2H, d, J=8.5Hz)

FABMS (m/z) : 263 (M+H)⁺

工程2. 4-ヒドロキシ- (2,3,4,5-テトラメトキシ

1-6-メチルフェニル)メチル)安息香酸メチルエステル

止

塩化亜鉛 (1.91mmol) の無水テトラヒドロフラン (9.6ml) 溶液に、氷冷下、1.4Mメチルリチウム/エーテル溶液 (4.1ml、5.73mmol) を加え、0℃で30分撹拌した。反応液を-78℃に冷却し、工程1で得た化合物 (500mg、1.91mmol) の無水テトラヒドロフラン (2.0ml) 溶液を加え、-78℃でさらに4時間撹拌した。次に、2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンズアルデヒド (1.38g、5.73mmol) の無水テトラヒドロフラン (2ml) 溶液を加え、室温で一晩撹拌した。

0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液 (2.5ml) を加え、減圧濃縮後、濃縮物を水で希釈し、クロロホルムで3回抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)で精製することにより、標題化合物 (237mg、0.63mmol、収率33%)を得た。

NMR (CDCl₃,) : 2.26 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.03 (1H, m), 6.01 (1H, d, J=10.5Hz), 7.38 (2H, d, J=8.2Hz), 7.99 (2H, d, J=8.4Hz)

FABMS (m/z) : 376 (M+H)⁺

工程3. 4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベ

ンジル)安息香酸メチルエステル

トリエチルシリラン (88mg、0.76mmol) およびTMSOTf (0.004ml) の塩化メチレン (2ml) 溶液に、工程2で得た化合物 (237mg、0.63mmol) の塩化メチレン (2ml) 溶液を滴下し、室温で4時間撹拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄、乾燥し

WO 01/21206

た後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：6）で精製し、標題化合物（160 mg、0.45 mmol、収率71%）を得た。

NMR (CDCl₃): 2.06 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.16 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.91 (2H, d, J=8.1 Hz)

FABMS (m/z): 360 (M+H)⁺

工程4. 4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルペンジル)安息香酸

工程3で得た化合物（160 mg、0.45 mmol）を、炭酸カリウム（91 mg、0.66 mmol）の水（1 ml）溶液およびメタノール（2 ml）の混合液に溶解し、70℃で3時間撹拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物（116 mg、0.34 mmol、収率76%）を得た。

工程5. 4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸

工程4で得た化合物（116 mg、0.34 mmol）をアセトニトリル（2.2 ml）および水（0.81 ml）の混合液に溶解し、CAN（447 mg、0.82 mmol）を加えて、室温で30分撹拌した。反応液を水にあげ、塩化メチレンで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝8：1）で精製し、標題化合物（92 mg、0.29 mmol、収率85%）を得た。

製造例22. N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸

工程4で得た化合物（116 mg、0.34 mmol）をアセトニトリル（2.2 ml）および水（0.81 ml）の混合液に溶解し、CAN（447 mg、0.82 mmol）を加えて、室温で30分撹拌した。反応液を水にあげ、塩化メチレンで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール＝8：1）で精製し、標題化合物（92 mg、0.29 mmol、収率85%）を得た。

製造例22. N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸

4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル
]モルフォリン

製造例21で得た4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸（100 mg、0.31 mmol）に塩化オキサリル（0.3 ml）を加え、室温で1時間撹拌した。溶媒を留去後、減圧で乾燥して得られた酸化塩化物を塩化メチレン（2 ml）に溶解し、氷冷下、モルフォリン（0.28 ml、3.3 mmol）を加え、同温度で30分間撹拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：5）で精製し、標題化合物（56 mg、0.15 mmol、収率44%）を得た。

製造例23. N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル
]イソプロピルアミン

製造例21で得た4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸（100 mg、0.31 mmol）とイソプロピルアミン（0.28 ml、3.3 mmol）を用いた他は製造例22と同様にして標題化合物（58 mg、0.16 mmol、収率49%）を得た。

製造例24. N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)ベンゾイル
]ピベリジン

製造例21で得た4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸（50 mg、0.16 mmol）とピベリジン（0.021 ml、0.21 mmol）の塩化メチレン（2 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（46 mg、0.24 mmol）を加え、室

温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサシン：酢酸エチル＝1：2）で精製し、標題化合物（30 mg、0.08 mmol、収率50%）を得た。

製造例 25. N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)ベンゾイル]チオモルフオリン

製造例 21 で得た 4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)安息香酸（100 mg、0.32 mmol）とチオモルフオリン（0.035 ml、0.35 mmol）を用いた他は製造例 24 と同様にして標題化合物（65 mg、0.16 mmol、収率51%）を得た。

製造例 26. 4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸

方法 A

工程 1. 3-[4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル]プロピオン酸ジアゾメチルケトン

製造例 1 の工程 6 で得た 3-[4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル]プロピオン酸（750 mg、2.00 mmol）を塩化メチレン（2 ml）に溶解し、塩化オキサリル（2 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた酸塩化物を減圧で乾燥した。

p-トルエンスルホン-N-メチル-N-ニトロソアミド（8.6 g）、水酸化カリウム（2.4 g）、カルビトール（14 ml）、水（5 ml）およびエーテル（100 ml）を用いて調製したジアゾメタン溶液に、氷冷下、トリエチルアミン（0.7 ml）を加え、統

いて上記酸塩化物のエーテル（10 ml）溶液を加えた。反応混合物を同温度で2時間攪拌した。

溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサシン：酢酸エチル＝2：1～1：1）で精製し、標題化合物（380 mg、0.98 mmol、収率49%）を得た。

NMR (CDCl₃): 2.07 (3H, s), 2.60 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.16 (1H, broad), 7.04 (4H, m)

FABMS (m/z): 398 (M)⁺

工程 2. 4-[4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル]-n-酪酸

チオ硫酸ナトリウム五水和物（230 mg、0.93 mmol）および酸化銀（130 mg、0.56 mmol）を水（5 ml）に溶解し、50℃～70℃に加熱した。工程 1 で得た化合物（380 mg、0.98 mmol）のジオキササン（3.5 ml）溶液を滴下し、同温度で10分間攪拌した。反応液を冷却し、希硝酸水溶液で酸性とした後、エーテル抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去し標題化合物（210 mg、0.54 mmol、収率93%）を得た。

NMR (CDCl₃): 1.92 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.34 (2H, m), 2.61 (2H, m), 3.70 (6H, s), 3.78 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.03 (4H, m)

FABMS (m/z): 388 (M)⁺

工程 3. 4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸

酸

工程 2 で得た化合物 (260 mg、0.67 mmol)、アセトニトリル (5 ml)、水 (1.6 ml) および CAN (920 mg、1.70 mmol)、を用いた他は製造例 21 の工程 3 と同様にして反応した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 9 : 1) で精製し、標題化合物 (154 mg、0.43 mmol、収率 74%) を得た。

方法 B

工程 1. 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸ジメチルケトン

製造例 1 の工程 7 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸

(340 mg、1.00 mmol)、塩化オキサリル (0.5 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 1 と同様にして標題化合物 (140 mg、0.38 mmol、収率 38%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.07 (3H, s), 2.59 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.17 (1H, broad), 7.08 (4H, s)

FABMS (m/z) : 369 (M+H)⁺

工程 2. 4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]-n-酸

酸

工程 1 で得た化合物 (70 mg、0.20 mmol)、チオ硫酸ナトリウム五水和物 (81 mg、0.33 mmol)、酸化銀 (44 mg、0.8

19 mmol) を用いた他は、製造例 26 の方法 A の工程 2 と同様にして標題化合物 (13 mg、0.04 mmol、収率 20%) を得た。

製造例 27. N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]モルフォリン

製造例 26 の方法 B の工程 1 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸ジメチルケトン (70 mg、0.20 mmol) を乾燥エタノール (5 ml) に溶解し、硝酸銀 (34 mg、0.20 mmol)、モルフォリン (0.090 ml、1.0 mmol) を加え、20 分間加熱還流した。反応液をろ過し、固体をエタノールで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 3) で精製し、標題化合物 (42 mg、0.098 mmol、収率 49%) を得た。

製造例 28. N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]チオモルフォリン

製造例 26 で得た 4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]-n-酸 (50 mg、0.14 mmol) とチオモルフォリン (0.016 ml、0.15 mmol) を用いた他は製造例 24 と同様にして標題化合物 (15 mg、0.034 mmol、収率 24%) を得た。

製造例 29. N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]ピペリジン

製造例 26 で得た 4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノリン-2-イルメチル)フェニル]ピペリジン

－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル]－n－酪酸 (50 mg、0. 14 mmol) とビベリジン (0. 015 ml、0. 15 mmol) を用いた他は製造例 24 と同様にして標題化合物 (19 mg、0. 045 mmol、収率 32%) を得た。

製造例 30. N－[4－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] ブタノイル] イソプロピルアミン

製造例 26 で得た 4－(4－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル]－n－酪酸 (50 mg、0. 14 mmol) とイソプロピルアミン (0. 013 ml、0. 15 mmol) を用いた他は製造例 24 と同様にして標題化合物 (30 mg、0. 075 mmol、収率 54%) を得た。

製造例 31. 3－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] プロピオン酸

2, 3, 4, 5－テトラメトキシシ－6－メチルベンズアルデヒド (960 mg、4. 00 mmol) と 2－(3－プロモフェニル)－1, 3－ジオキソラン (2. 3 g、10 mmol) を用いた他は製造例 1 と同様にして標題化合物 (300 mg、0. 87 mmol) を得た。

製造例 32. N－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] プロピオニル] ビベリジン

製造例 31 で得た 3－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (65 mg、0. 19 mmol) とビベリジン (0. 022 ml、0. 21 mmol) を用いた他は製造例 24 と同様にして標題化合物 (27 mg、0. 066 mmol、収率 35%) を得た。

製造例 33. N－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリン

製造例 31 で得た 3－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (65 mg、0. 19 mmol) とチオモルフォリン (0. 022 ml、0. 21 mmol) を用いた他は製造例 24 と同様にして標題化合物 (26 mg、0. 061 mmol、収率 32%) を得た。

製造例 34. N－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフォリン

製造例 31 で得た 3－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (65 mg、0. 19 mmol) とモルフォリン (0. 019 ml、0. 21 mmol) を用いた他は製造例 24 と同様にして標題化合物 (29 mg、0. 069 mmol、収率 36%) を得た。

製造例 35. N－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン

製造例 31 で得た 3－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (65 mg、0. 19 mmol) とイソプロピルアミン (0. 019 ml、0. 21 mmol) を用いた他は製造例 24 と同様にして標題化合物 (12 mg、0. 031 mmol、収率 16%) を得た。

製造例 36. 3－[3－(5, 6－ジメトキシシ－3－メチル－1, 4－ベンゾキノン－2－イルメチル) フェニル] アクリル酸

3-[3-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル]アクリル酸エチルエステル(300mg、0.75mmol)を用いた他は製造例2と同様にして標題化合物(220mg、0.64mmol、収率85%)を得た。

製造例37. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェ

ニル]アクリロイル]ピベリジン

製造例36で得た3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸(55mg、0.16mmol)、とピベリジン(0.018ml、0.18mmol)を用いた他は製造例24と同様にして標題化合物(30mg、0.073mmol、収率46%)を得た。

製造例38. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェ

ニル]アクリロイル]モルフォリン

製造例36で得た3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸(55mg、0.16mmol)、とモルフォリン(0.016ml、0.18mmol)を用いた他は製造例24と同様にして標題化合物(36mg、0.088mmol、収率55%)を得た。

製造例39. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェ

ニル]アクリロイル]イソプロピルアミン

製造例36で得た3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸(55mg、0.16mmol)、とイソプロピルアミン(0.016ml、0.18mmol)を用いた他は製造例24と同様にして標題化合

物(21mg、0.055mmol、収率34%)を得た。

製造例40. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]チオモルフォリン

製造例36で得た3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸(55mg、0.16mmol)、とチオモルフォリン(0.018ml、0.18mmol)を用いた他は製造例24と同様にして標題化合物(32mg、0.075mmol、収率47%)を得た。

製造例41. 3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸

工程1. m-ヨード安息香酸メチルエステル

m-ヨード安息香酸(1g、4.03mmol)を用いた他は、製造例21の方法Bの工程1と同様にして標題化合物を粗生成物(1.08g)として得た。これは、精製することなく次の反応の原料とした。

NMR(CDCl₃): 3.92(3H, s), 7.18(1H, m), 7.88(1H, d, J=8.0Hz), 8.00(1H, d, J=7.8Hz), 8.38(1H, s)

FABMS(m/z): 263(M+H)⁺

工程2. 3-[ヒドロキシ-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル]安息香酸メチルエステル

ル

方法1

工程1で得た化合物(1.08g、4.1mmol)を用いた他は製造例21の方法Bの工程2と同様にして標題化合物(490mg、1.30mmol、収率32%)を得た。

NMR (CDCl₃): 2.26 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.02 (1H, d, J=10.6 Hz), 7.39 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.91 (1H, J=7.4 Hz), 8.04 (1H, s)

FABMS (m/z): 376 (M+H)⁺

方法2

1. 54 M t-ブチルリチウム/ベンタン溶液と、工程1で得られた化合物 (1.05 g, 4.00 mmol) を用いた他は製造例21の方法Bの工程2と同様にして標題化合物 (684 mg, 1.28 mmol, 収率32%) を得た。

工程3. 3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベ

ンジル) 安息香酸メチルエステル

工程2で得られた化合物 (245 mg, 0.65 mmol) を用いた他は製造例21の方法Bの工程3と同様にして標題化合物 (170 mg, 0.47 mmol, 収率72%) を得た。

NMR (CDCl₃): 2.08 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.26-7.32 (2H, m), 7.83 (2H, m)

FABMS (m/z): 360 (M+H)⁺

工程4. 3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベ

ンジル) 安息香酸

工程3で得られた化合物 (170 mg, 0.47 mmol) を用いた他は製造例21の方法Bの工程4と同様にして標題化合物 (150 mg, 0.43 mmol, 収率91%) を得た。

94

NMR (CDCl₃): 2.09 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.06 (2H, s), 7.33 (2H, m), 7.90 (2H, m)

FABMS (m/z): 346 (M+H)⁺

工程5. 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベン

ゾキノン-2-イルメチル) 安息香酸

工程4で得られた化合物 (150 mg, 0.43 mmol) を用いた他は製造例21の方法Bの工程5と同様にして標題化合物 (117 mg, 0.37 mmol, 収率86%) を得た。

製造例42. N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) ベンゾイル

] イソプロピルアミン

製造例41で得た3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) 安息香酸 (85 mg, 0.27 mmol)、イソプロピルアミン (0.035 ml, 0.41 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (78 mg, 0.41 mmol) を乾燥塩化メチレン (3.4 ml) 中、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製し、標題化合物 (37 mg, 0.10 mmol, 収率37%) を得た。

製造例43. N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) ベンゾイル

] ビベリジン

製造例41で得た3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) 安息香酸 (85 mg, 0.27 mmol) とビベリジン (0.036 ml, 0.41 mmol) を用いた他は

95

WO 01/21206
PCT/JP00/06364
製造例 4 2 と同様にして、標題化合物 (4 0 mg、0. 1 0 mmol、収率 3 7 %) を得た。

製造例 4 4. N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) ベンゾイル] モルフォリン

製造例 4 1 で得た 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) 安息香酸 (8 5 mg、0. 2 7 mmol) とモルフォリン (0. 0 3 6 ml、0. 4 1 mmol) を用いた他は製造例 4 2 と同様にして、標題化合物 (5 7 mg、0. 1 5 mmol、収率 5 4 %) を得た。

製造例 4 5. N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) ベンゾイル] チオモルフォリン

製造例 4 1 で得た 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) 安息香酸 (8 5 mg、0. 2 7 mmol) とチオモルフォリン (0. 0 4 1 ml、0. 4 1 mmol) を用いた他は製造例 4 2 と同様にして、標題化合物 (6 1 mg、0. 1 5 mmol、収率 5 4 %) を得た。

製造例 4 6. N-[3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン

3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (2 5 mg、0. 0 8 mmol)、イソプロピルアミン (0. 0 1 0 ml、0. 1 2 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (2 8 mg、0. 1 2 mmol) を乾燥塩化メチレン (1 ml) 中、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマト

グラフィー(塩化メチレン：酢酸エチル= 4 : 1) で精製し、標題化合物 (1 8 mg、0. 0 5 1 mmol、収率 6 4 %) を得た。

製造例 4 7. N-[3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] ビベリジン

3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (2 5 mg、0. 0 8 mmol) とビベリジン (0. 0 1 2 ml、0. 1 2 mmol) を用いた他は製造例 4 6 と同様にして、標題化合物 (5 3 mg、0. 1 4 mmol、収率 5 9 %) を得た。

製造例 4 8. N-[3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフォリン

3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (2 5 mg、0. 0 8 mmol) とモルフォリン (0. 0 1 0 ml、0. 1 2 mmol) を用いた他は製造例 4 6 と同様にして、標題化合物 (2 1 mg、0. 0 5 5 mmol、収率 6 9 %) を得た。

製造例 4 9. N-[3-[3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン

3-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノリン-2-イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (3 0 mg、0. 0 9 6 mmol) とイソプロピルアミン (0. 0 1 0 ml、0. 1 2 mmol) を用いた他は製造例 4 6 と同様にして、標題化合物 (1 4 mg、0. 0 4 0 mmol、収率 4 2 %) を得た。

製造例 5 0. N-[3-[3-(3, 5, 6-トリメチル-1,

0 Hz)

FABMS (m/z): 370 (M)⁺

工程 2. 4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベン

ゾキノ-2-イルメチル)フェニル酢酸

工程 1 で得た化合物 (96 mg, 0.26 mmol) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 2 と同様にして、4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル酢酸を粗生成物として得た。これは、精製することなく、製造例 26 の方法 A の工程 3 と同様にして、標題化合物 (63 mg, 0.19 mmol) を得た。

製造例 53. N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニルア

セチル]モルフォリン

製造例 21 で得た 4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸 (100 mg, 0.32 mmol) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 1 と同様にして、4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)安息香酸ジアゾメチルケトンを粗生成物として得た。これを精製することなく、乾燥エタノール (5 ml) に溶解し、硝酸銀 (56 mg, 0.33 mmol)、モルフォリン (0.14 ml, 1.65 mmol) を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:3~1:4) で精製し、標題化合物を含む粗画分を得た。この画分を再度、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=20:1) で精製し、標題化合物 (9 mg, 0.02 mmol、収率 7%) を得た。

製造例 54. N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニルア

99

4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン

3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸 (30 mg, 0.096 mmol) とピペリジン (0.010 ml, 0.12 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして、標題化合物 (19 mg, 0.050 mmol、収率 52%) を得た。

製造例 51. N-[3-[3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロ

ピオニル]モルフォリン

3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸 (30 mg, 0.096 mmol) とモルフォリン (0.010 ml, 0.12 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして、標題化合物 (25 mg, 0.06 mmol、収率 69%) を得た。

製造例 52. 4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル酢酸

工程 1. 4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)安息香酸ジアゾメチルケトン

製造例 21 の方法 A の工程 2 で得た 4-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)安息香酸 (700 mg, 2.02 mmol) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 1 と同様にして、標題化合物 (96 mg, 0.26 mmol) を得た。

NMR (CDCl₃): 2.07 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.85 (1H, s), 7.18 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.65 (2H, d, J=8

98

セチル] ビベリジン

製造例 52 で得た 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (21 mg, 0.063 mmol) とビベリジン (0.0094 ml, 0.095 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして、標題化合物 (7.8 mg, 0.020 mmol、収率 32%) を得た。

製造例 55. N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルア

セチル] チオモルフォリン

製造例 52 で得た 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (21 mg, 0.063 mmol) とチオモルフォリン (0.0095 ml, 0.095 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして、標題化合物 (5.1 mg, 0.012 mmol、収率 19%) を得た。

製造例 56. N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルア

セチル] イソプロピルアミン

製造例 52 で得た 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (21 mg, 0.063 mmol) とイソプロピルアミン (0.008 ml, 0.095 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして、標題化合物 (5.1 mg, 0.014 mmol、収率 22%) を得た。

製造例 57. 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸

工程 1. 3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベン

ンジル) 安息香酸ジアゾメチルケトン

製造例 41 の工程 4 で得た、3-(2, 3, 4, 5-テトラメト

キシ-6-メチルベンジル) 安息香酸 (560 mg, 1.6 mmol) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 1 と同様にして、標題化合物 (410 mg, 1.1 mmol、収率 69%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.08 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.84 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.58 (1H, m)

FABMS (m/z) : 370 (M)⁺

工程 2. 3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベ

ンジル) フェニル酢酸

工程 1 で得た化合物 (410 mg, 1.1 mmol) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 2 と同様にして標題化合物 (370 mg, 1.03 mmol、収率 93%) を得た。

NMR (CDCl₃) : 2.08 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.99-7.09 (3H, m), 7.21 (1H, m)

FABMS (m/z) : 360 (M)⁺

工程 3. 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベン

ゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸

工程 2 で得た化合物 (370 mg, 1.03 mmol) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 3 と同様にして標題化合物 (330 mg, 1.00 mmol、収率 97%) を得た。

製造例 58. N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルア

セチル] ビベリジン

製造例 57 で得た 3- (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (90 mg, 0. 27 mmol) とピペリジン (0. 040 ml, 0. 41 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして、標題化合物 (47 mg, 0. 101、収率 33%) を得た。

製造例 59. N-[3- (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] チオモルフオリン

製造例 57 で得た 3- (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (90 mg, 0. 27 mmol) とチオモルフオリン (0. 040 ml, 0. 41 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして、標題化合物 (47 mg, 0. 11 mmol、収率 41%) を得た。

製造例 60. N-[3- (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] モルフオリン

製造例 57 で得た 3- (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (90 mg, 0. 27 mmol) とモルフオリン (0. 035 ml, 0. 41 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして、標題化合物 (41 mg, 0. 10 mmol、収率 37%) を得た。

製造例 61. N-[3- (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] イソプロピルアミン

製造例 57 で得た 3- (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸 (90 mg, 0. 27 mmol) とイソプロピルアミン (0. 035 ml, 0. 41 mmol) と同様にして、標題化合物 (41 mg, 0. 10 mmol、収率 37%) を得た。

を用いた他は製造例 46 と同様にして、標題化合物 (43 mg, 0. 12 mmol、収率 44%) を得た。

製造例 62. 4-[3- (5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] -n-酪酸

工程 1. 3-[3- (2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル) フェニル] プロピオン酸ジアゾメチルケトン

製造例 31 の化合物の合成の時に中間体として得られた 3-[3- (2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル) フェニル] プロピオン酸 (500 mg, 1. 34 mmol) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 1 と同様にして、標題化合物 (330 mg, 0. 83 mmol、収率 62%) を得た。

NMR (CDCl₃): 2. 07 (3H, s), 2. 58 (2H, broad), 2. 89 (2H, m), 3. 65 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 93 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 3. 98 (2H, s), 5. 17 (1H, broad), 6. 91-6. 99 (3H, m), 7. 16 (1H, m). FABMS (m/z): 398 (M).

工程 2. 4-[3- (2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル) フェニル] -n-酪酸

工程 1 で得た化合物 (330 mg, 0. 83 mmol) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 2 と同様にして、標題化合物 (320 mg, 0. 83 mmol、収率 100%) を得た。

NMR (CDCl₃): 1. 93 (2H, m), 2. 08 (3H, s), 2. 35 (2H, m), 2. 62 (2H, m), 3. 69 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 5. 17 (1H, broad), 6. 91-6. 99 (3H, m), 7. 16 (1H, m).

ニル] ブタノイル] モルフォリン

製造例 62 で得た 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸 (73 mg, 0.20 mmol) とモルフォリン (0.026 ml, 0.30 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして標題化合物 (28 mg, 0.066 mmol, 収率 33%) を得た。

製造例 66. N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェ

ニル] ブタノイル] イソプロピルアミン

製造例 62 で得た 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸 (73 mg, 0.20 mmol) とイソプロピルアミン (0.019 ml, 0.30 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして標題化合物 (17 mg, 0.043 mmol, 収率 21%) を得た。

製造例 67. 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]

アクリル酸

工程 1. 2-[2-[ヒドロキシ-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル]フェニル]-1

. 3-ジオキソラン

2-(2-ブromoフェニル)-1,3-ジオキソラン (2.03 g, 8.90 mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 1 と同様にして標題化合物 (1.64 g, 4.20 mmol, 収率 47%) を得た。

NMR (CDCl₃): 2.14 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.08-4.19 (2H, m), 4.43 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.37 (1H, s), 6.46 (1H, s).
105

94 (3H, s), 3.99 (2H, s), 6.91-6.98 (3H, m), 7.16 (1H, m)

FABMS (m/z): 388 (M)⁺

工程 3. 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸

酸

工程 2 で得た化合物 (330 mg, 0.85 mmol) を用いた他は製造例 26 の方法 A の工程 3 と同様にして標題化合物 (290 mg, 0.81 mmol, 収率 98%) を得た。

製造例 63. N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェ

ニル] ブタノイル] ピベリジン

製造例 62 で得た 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸 (73 mg, 0.20 mmol) とピベリジン (0.030 ml, 0.30 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして標題化合物 (16 mg, 0.038 mmol, 収率 19%) を得た。

製造例 64. N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェ

ニル] ブタノイル] チオモルフォリン

製造例 62 で得た 4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸 (73 mg, 0.20 mmol) とチオモルフォリン (0.030 ml, 0.30 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして標題化合物 (26 mg, 0.059 mmol, 収率 29%) を得た。

製造例 65. N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェ

d, J = 8.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.6 Hz)

FABMS (m/z): 390 (M+H)•

工程 2. 2-[2-(アセトキシ- (2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル)ベンズアルデヒ

D

工程 1 で得た化合物 (640 mg, 1.64 mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 2 と同様にして標題化合物 (590 mg, 1.51 mmol、収率 92%) を得た。

NMR (CDCl₃): 2.15 (3H, s), 2.17 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.45 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.88 (1H, m), 7.94 (1H, s), 10.20 (1H, s)

FABMS (m/z): 388 (M+H)•

工程 3. 3-[2-(アセトキシ- (2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル)フェニル]アクリル酸エチルエステル

工程 2 で得た化合物 (590 mg, 1.51 mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 3 と同様にして標題化合物 (490 mg, 1.07 mmol、収率 71%) を得た。

NMR (CDCl₃): 1.32 (3H, s), 2.15 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.22 (2H, m), 6.19 (1H, d, J = 15.7 Hz), 7.106

. 24-7.33 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 15.7 Hz) FABMS (m/z): 458 (M+H)•

工程 4. 3-[2-(6-メチル-2, 3, 4, 5-テトラメトキシベンジル)フェニル]アクリル酸エチルエステル

工程 3 で得た化合物 (490 mg, 1.07 mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 4 と同様にして標題化合物 (230 mg, 0.58 mmol、収率 54%) を得た。

NMR (CDCl₃): 1.36 (3H, m), 2.00 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.11 (2H, s), 4.29 (2H, m), 6.40 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.71 (1H, broad), 7.19 (2H, m), 7.59 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 15.8 Hz) FABMS (m/z): 400 (M+H)•

工程 5. 3-[2-(6-メチル-2, 3, 4, 5-テトラメトキシベンジル)フェニル]アクリル酸

工程 4 で得た化合物 (137 mg, 0.34 mmol) を用いた他は製造例 2 の工程 1 と同様にして標題化合物 (71 mg, 0.19 mmol、収率 56%) を得た。

NMR (CDCl₃): 2.02 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.42 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.75 (1H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.60 (1H, m), 8.32 (1H, d, J = 15.8 Hz)

FABMS (m/z): 372 (M+H)•
107

WO 01/21206 PCT/JPO00/06364
 工程 6. 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-
 -ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル

酸

工程 5 で得た化合物 (71 mg, 0.34 mmol) を用いた他は製造
 例 2 の工程 2 と同様にして標題化合物 (23 mg, 0.067 mmol、
 収率 35%) を得た。

製造例 68. N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチ
 ル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェ

ニル]アクリロイル]チオモルフォリン

製造例 67 で得た 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル
 -1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸
 (20 mg, 0.058 mmol) とチオモルフォリン (0.009 ml
 、0.087 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして標題化合
 物 (10 mg, 0.023 mmol、収率 40%) を得た。

製造例 69. 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1
 ,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]

プロピオン酸

工程 1. 3-[2-(6-メチル-2,3,4,5-テトラメト

キシベンジル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル

製造例 67 の工程 4 で得た 3-[2-(6-メチル-2,3,4
 ,5-テトラメトキシベンジル)フェニル]アクリル酸エチルエス
 テル (85 mg, 0.21 mmol) を用いた他は製造例 1 の工程 5 と同
 様にして標題化合物 (80 mg, 0.20 mmol、収率 95%) を得た

NMR (CDCl₃): 1.27 (3H, m), 2.03 (3H,
 s), 2.68 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.61 (3
 H, m), 3.81 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.
 108

96 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.17 (2H, m)
 , 6.63 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.04 (1H, m)
 , 7.11 (1H, m), 7.18 (1H, m)
 FABMS (m/z): 402 (M+H)⁺
 工程 2. 3-[2-(6-メチル-2,3,4,5-テトラメト

キシベンジル)フェニル]プロピオン酸

工程 1 で得た化合物 (80 mg, 0.20 mmol) を用いた他は製造
 例 1 の工程 6 と同様にして標題化合物 (63 mg, 0.17 mmol、収
 率 85%) を得た。

NMR (CDCl₃): 2.03 (3H, s), 2.75 (2H,
 m), 3.12 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.81 (3
 H, s), 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 3.
 98 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.
 06 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.20 (1H, d,
 J=7.2 Hz)

FABMS (m/z): 374 (M+H)⁺

工程 3. 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4
 -ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオ

ン酸

工程 2 で得た化合物 (63 mg, 0.17 mmol) を用いた他は製造
 例 1 の工程 7 と同様にして標題化合物 (50 mg, 0.15 mmol、収
 率 88%) を得た。

製造例 70. N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチ
 ル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェ

ニル]プロピオニル]ピペリジン

製造例 69 で得た 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル
 -1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン
 109

酸 (20 mg、0.058 mmol) とピベリジン (0.009 ml、0.087 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして標題化合物 (4 mg、0.020 mmol、収率 34%) を得た。

製造例 71. N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン

製造例 69 で得た 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸 (25 mg、0.070 mmol) とモルフォリン (0.009 ml、0.11 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして標題化合物 (10 mg、0.024 mmol、収率 34%) を得た。

製造例 72. N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]チオモルフォリン

製造例 69 で得た 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸 (25 mg、0.070 mmol) とチオモルフォリン (0.011 ml、0.11 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして標題化合物 (10 mg、0.024 mmol、収率 34%) を得た。

製造例 73. N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプロピルアミン

製造例 69 で得た 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸 (15 mg、0.044 mmol) とイソプロピルアミン (0.005 ml、0.066 mmol) を用いた他は製造例 46 と同様にして標題化合物 (4.7 mg、0.012 mmol、収率 27%) を得た。

110

製造例 74-189.

製造例 74-189 の化合物は合成機 (モリテックス株式会社) を用いて、以下の方法で製造した。

製造例 1 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノ-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸 (100 mg、0.30 mmol) の乾燥塩化メチレン (0.3 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.2 ml、1.40 mmol)、アミン (0.4 mmol) の塩化メチレン (0.6 ml) 溶液、無水ブロパノホルン酸 (25% 酢酸エチル溶液、0.6 ml) を順次加え、25℃で1時間~2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン-メタノール) で精製し、目的化合物を得た。

111

製造例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
6		結晶(104-105)	462(M+H) ⁺ 210(3H, s), 250-270(4H, m), 285-300(4H, m), 3.70-3.90(4H, m), 3.98(3H, s), 4.00-4.15(2H, m), 7.00-7.20(4H, m)	
7		結晶(63-64)	412(M+H) ⁺ 1.52(6H, m), 2.07(3H, s), 2.56(2H, m), 2.91(2H, m), 3.32(2H, m), 3.54(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, m)	
8		油状物	372(M+H) ⁺ 2.07(3H, s), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 2.92(3H, s), 2.94(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, m)	
9		結晶(114-116)	386(M+H) ⁺ 1.06(6H, d), 2.07(3H, s), 2.37(2H, m), 2.90(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.00(1H, m), 5.05(1H, broad), 7.09(4H, s)	
10		結晶(97-98)	388(M+H) ⁺ 2.08(3H, s), 2.45(2H, m), 2.92(2H, m), 3.33(2H, m), 3.59(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 5.67(1H, broad), 7.10(4H, m)	

製造例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
1		結晶(139-141)	344(M) ⁺ (EIMS) 2.09(3H, s), 2.62(2H, m), 2.89(2H, m), 3.80(2H, s), 3.99(6H, s), 6.95-7.00(4H, m)	
2		結晶(203-205)	343(M+H) ⁺ 2.09(3H, s), 3.81(2H, s), 4.00(6H, s), 6.93(1H, d), 7.22(2H, d), 7.47(2H, d), 7.73(1H, d)	
3		結晶(65-67)	414(M+H) ⁺ 2.08(3H, s), 2.57(2H, m), 2.93(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 3.55-3.65(4H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, s)	
4		結晶(65-67)	429(M) ⁺ (EIMS) 2.09(3H, s), 2.25-2.65(4H, m), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 3.55-4.95(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.12(4H, s)	
5		結晶(114-116)	446(M+H) ⁺ 2.09(3H, s), 2.10-2.20(1H, m), 2.50-2.70(4H, m), 2.70-2.85(1H, m), 2.85-3.00(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.12(4H, s), 4.40-4.55(1H, m), 7.12(4H, s)	

製造例番号	構造	性状(熔点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
16		結晶(93-94)	370(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 3.06(3H, s), 3.15(3H, s), 3.85(2H, s), 3.96(6H, s), 6.39(1H, d, J=15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.42(2H, m), 7.61(1H, d, J=15.4Hz)
17		結晶(118-119)	384(M+H) ⁺	1.22(6H, d, J=6.5Hz), 2.08(3H, s), 3.96(6H, s), 4.21(1H, m), 5.35(1H, broad d), 6.28(1H, d, J=15.6Hz), 7.17(2H, m), 7.39(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.6Hz)
18		結晶(114-115)	386(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.51(1H, broad), 3.55(2H, m), 3.80(2H, m), 3.85(2H, s), 3.98(6H, s), 6.02(1H, broad), 6.36(1H, d, J=15.6Hz), 7.18(2H, m), 7.40(2H, m), 7.59(1H, d, J=15.6Hz)
19		結晶(124-125)	432(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 3.85(2H, s), 3.96(6H, s), 4.57(2H, d, J=5.7Hz), 5.82(1H, m), 6.34(1H, d, J=15.6Hz), 7.17(2H, m), 7.28-7.36(5H, m), 7.39(2H, m), 7.82(1H, d, J=15.6Hz)
20		結晶(141-142)	446(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.88(2H, m), 3.65(2H, m), 3.84(2H, s), 3.96(6H, s), 5.54(1H, broad), 6.25(1H, d, J=15.6Hz), 7.16(2H, m), 7.22(3H, m), 7.32(2H, m), 7.38(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.6Hz)

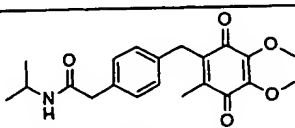
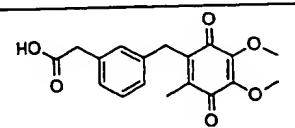
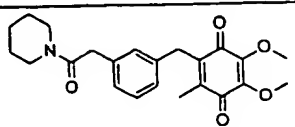
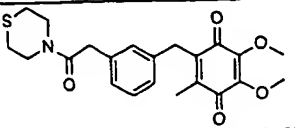
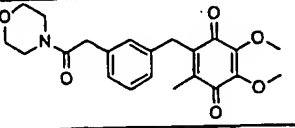
製造例番号	構造	性状(熔点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
11		結晶(119-121)	434(M+H) ⁺	2.06(3H, s), 2.24(2H, m), 2.94(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 4.40(2H, d, J=5.7Hz), 5.55(1H, broad), 7.08(4H, s), 7.17(2H, m), 7.26(3H, m)
12		結晶(118-119)	448(M+H) ⁺	2.06(3H, s), 2.37(2H, m), 2.72(2H, m), 2.88(2H, m), 3.47(2H, m), 3.80(2H, s), 3.96(3H, s), 3.97(3H, s), 5.27(1H, broad), 7.08(6H, m), 7.20-7.29(3H, m)
13		結晶(124-125)	412(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 3.17(6H, m), 3.85(2H, s), 3.96(6H, s), 6.77(1H, d, J=15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.41(2H, m), 7.64(1H, d, J=15.4Hz)
14		結晶(120-121)	428(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.66(4H, m), 3.85(2H, s), 3.96(6H, s), 6.77(1H, d, J=15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.41(2H, m), 7.61(1H, d, J=15.4Hz)
15		結晶(162-163)	410(M+H) ⁺	1.50-1.75(6H, m), 2.08(3H, s), 3.45-3.75(4H, m), 3.85(2H, s), 3.96(6H, s), 6.84(1H, d, J=15.4Hz), 7.17(2H, m), 7.41(2H, m), 7.59(1H, d, J=15.4Hz)

实施例号	描述	性状(熔点°C)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
26		油状物	359(M+H) ⁺	1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.24(2H, m), 2.51(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 7.08(4H, m)
27		油状物	428(M+H) ⁺	1.84(2H, m), 2.08(3H, s), 2.28(2H, m), 2.62(2H, m), 3.37(2H, m), 3.82(6H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.08(4H, s)
28		油状物	444(M+H) ⁺	1.93(2H, m), 2.08(3H, s), 2.28(2H, m), 2.54-2.64(6H, m), 3.64(2H, m), 3.81(2H, s), 3.86(2H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.08(4H, m)
29		油状物	426(M+H) ⁺	1.51-1.62(6H, m), 1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.22(2H, m), 2.72(2H, m), 3.31(2H, m), 3.53(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.08(4H, m)
30		粉末	400(M+H) ⁺	1.13(6H, d, J=6.6Hz), 1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.10(2H, m), 2.59(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.08(1H, m), 5.15(1H, broad), 7.08(4H, m)

实施例号	描述	性状(熔点°C)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
21		粉末	317(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 3.91(3H, s), 4.00(3H, s), 4.00(3H, s), 7.27(2H, m), 7.99(2H, m)
22		油状物	386(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 3.68(3H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 7.22(2H, m), 7.31(2H, m)
23		油状物	358(M+H) ⁺	1.25(6H, d, J=6.6Hz), 2.07(3H, s), 3.88(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.27(1H, m), 5.82(1H, broad d), 7.22(2H, m), 7.65(2H, m)
24		油状物	384(M+H) ⁺	1.54-1.66(6H, m), 2.08(3H, s), 3.49-3.68(4H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 7.19(2H, m), 7.29(2H, m)
25		油状物	402(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.64(4H, broad), 3.60-4.10(4H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 7.21(2H, m), 7.28(2H, m)

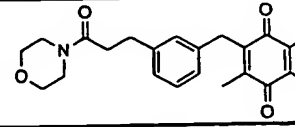
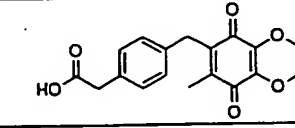
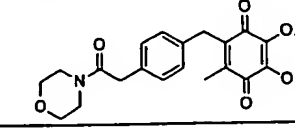
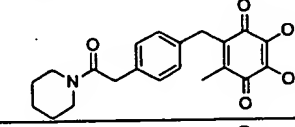
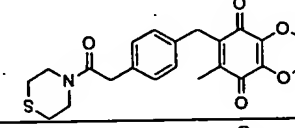
製造例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
46			354(M+H) ⁺	1.05(6H, d, J=6.6Hz), 2.01(6H, s), 2.08(3H, s), 2.37(2H, m), 2.89(2H, m), 3.82(2H, s), 4.03(1H, m), 5.05(1H, broad), 7.08(4H, s)
47			380(M+H) ⁺	1.43-1.60(6H, broad), 2.01(6H, s), 2.09(3H, s), 2.57(2H, m), 2.90(2H, m), 3.31(2H, m), 3.54(2H, m), 3.82(2H, s), 7.10(4H, s)
48			382(M+H) ⁺	2.01(6H, s), 2.09(3H, s), 2.57(2H, m), 2.92(2H, m), 3.35(2H, m), 3.49(2H, m), 3.81(4H, broad), 3.83(2H, s), 7.10(4H, s)
49			354(M+H) ⁺	1.07(6H, d, J=6.5Hz), 2.02(6H, s), 2.08(3H, s), 2.38(2H, m), 2.90(2H, m), 3.83(2H, s), 4.03(1H, m), 5.09(1H, broad), 7.00(3H, m), 7.16(1H, m)
50			380(M+H) ⁺	1.46-1.62(6H, broad), 2.02(6H, s), 2.08(3H, s), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 3.32(2H, m), 3.55(2H, m), 3.84(2H, s), 6.98-7.04(3H, m), 7.17(1H, m)

製造例番号	構造	性状(融点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
41			317(M+H) ⁺	7.89-7.93(2H, m), 7.95-7.94(2H, m)
42			358(M+H) ⁺	1.25(3H, s), 1.27(3H, s), 2.09(3H, s), 3.88(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 4.27(1H, m), 5.85(1H, broad), 7.26-7.33(2H, m), 7.51(1H, d, J=7.1Hz)
43			384(M+H) ⁺	1.50(2H, broad), 1.67(4H, broad), 2.08(3H, s), 3.30(2H, broad), 3.70(2H, broad), 3.86(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 7.20(3H, m), 7.29(1H, m)
44			386(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 3.47-3.82(8H, broad), 3.86(2H, s), 3.99(6H, s), 7.21-7.33(4H, m)
45			402(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.61-2.65(4H, broad), 3.57-3.86(6H, broad), 3.99(6H, s), 7.18-7.33(4H, m)

实施例序号	构造	性状(熔点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
56		粉末	372(M+H) ⁺ 1.07(6H, d, J=6.6Hz, 2.09(3H, s), 3.47(2H, s), 3.84(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 4.04(1H, m), 5.14(1H, broad), 7.15(4H, s)	
57		油状物	331(M+H) ⁺ 2.09(3H, s), 3.62(2H, s), 3.84(2H, s), 3.99(6H, s), 7.11(3H, m), 7.24(1H, m)	
58		油状物	398(M+H) ⁺ 1.34(2H, broad), 1.53(2H, broad), 1.55(2H, broad), 2.07(3H, s), 3.35(2H, m), 3.68(2H, s), 3.82(2H, s), 3.99(6H, s), 7.02(1H, d, J=7.6Hz), 7.08(2H, m), 7.21(1H, m)	
59		油状物	416(M+H) ⁺ 2.08(3H, s), 2.29(2H, m), 2.57(2H, m), 3.68(4H, m), 3.83(2H, s), 3.88(2H, m), 3.99(6H, s), 7.06(3H, m), 7.23(1H, m)	
60		油状物	400(M+H) ⁺ 2.08(3H, s), 3.42(2H, m), 3.49(2H, m), 3.64(4H, s), 3.68(2H, s), 3.82(2H, m), 3.99(6H, s), 7.06(3H, m), 7.23(1H, m)	

PCT/JPO006364

WO 01/21206

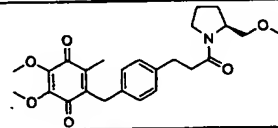
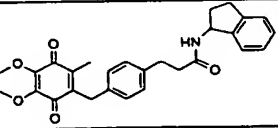
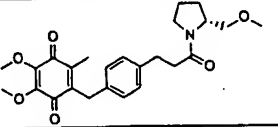
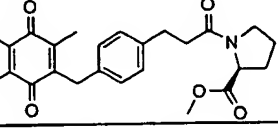
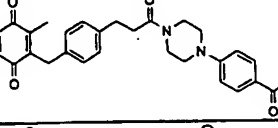
实施例序号	构造	性状(熔点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
51		油状物	382(M+H) ⁺ 2.02(3H, s), 2.04(3H, s), 2.09(3H, s), 2.58(2H, m), 2.93(2H, m), 3.66(2H, broad), 3.52(2H, broad), 3.62(4H, broad), 3.84(2H, s), 7.01(3H, m), 7.18(1H, m)	
52		油状物	331(M+H) ⁺ 2.08(3H, s), 3.63(2H, s), 3.83(2H, s), 3.83(2H, s), 3.98(6H, s), 7.16(2H, d, J=7.8Hz), 7.21(2H, d, J=7.8Hz)	
53		油状物	400(M+H) ⁺ 2.07(3H, s), 3.43(2H, m), 3.51(2H, m), 3.64(4H, broad), 3.66(2H, s), 3.82(2H, s), 3.98(6H, s), 7.13(4H, m)	
54		油状物	398(M+H) ⁺ 1.38(2H, broad), 1.52(2H, broad), 1.55(2H, broad), 2.08(3H, s), 3.36(2H, m), 3.66(2H, s), 3.82(2H, s), 3.98(6H, s), 7.13(4H, m)	
55		油状物	416(M+H) ⁺ 2.08(3H, s), 2.34(2H, m), 2.58(2H, m), 3.67(2H, s), 3.69(2H, m), 3.82(2H, s), 3.88(2H, m), 3.99(6H, s), 7.14(4H, s)	

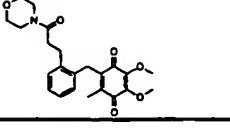
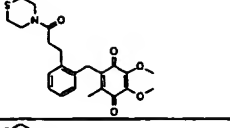
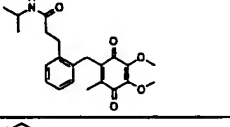
PCT/JPO006364

WO 01/21206

实施例号	构造	性状(熔点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
66		油状物	400(M+H) ⁺	1.15(6H, d, J=5.5Hz), 1.93(2H, m), 2.10(3H, s), 2.10(2H, m), 2.66(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, m), 4.09(1H, m), 5.32(1H, broad), 6.97-7.02(3H, m), 7.18(1H, m)
67		粉末	343(M+H) ⁺	2.00(3H, s), 3.99(5H, s), 4.02(3H, s), 6.39(1H, d, J=15.7Hz), 6.98(1H, d, J=7.0Hz), 7.25-7.31(2H, m), 7.59(1H, d, J=7.2Hz), 8.22(1H, d, J=15.7Hz)
68		粉末	428(M+H) ⁺	1.97(3H, s), 2.70(4H, broad), 3.97(2H, s), 3.98(2H, s), 3.99(3H, s), 4.02(3H, s), 6.75(1H, d, J=15.1Hz), 6.89(1H, m), 7.23(2H, m), 7.51(1H, m), 8.07(1H, d, J=15.1Hz)
69		油状物	345(M+H) ⁺	2.02(3H, s), 2.77(2H, m), 3.10(2H, m), 3.95(2H, s), 3.98(3H, s), 4.03(3H, s), 6.81(1H, d, J=7.5Hz), 7.10-7.21(3H, m)
70		油状物	412(M+H) ⁺	1.47-1.62(6H, broad), 2.00(3H, s), 2.70(2H, m), 3.10(2H, m), 3.38(2H, m), 3.58(2H, m), 3.86(2H, s), 3.98(3H, s), 4.03(3H, s), 6.78(1H, d, J=7.4Hz), 7.09(1H, m), 7.14(1H, m), 7.20(1H, m)

实施例号	构造	性状(熔点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
61		粉末	372(M+H) ⁺	1.07(6H, d, J=6.5Hz), 2.08(3H, s), 3.49(2H, s), 3.84(2H, s), 4.00(6H, s), 4.04(1H, m), 5.14(1H, broad), 7.08(3H, m), 7.25(1H, m)
62		油状物	359(M+H) ⁺	1.93(2H, m), 2.09(3H, s), 2.39(2H, m), 2.63(2H, m), 3.82(3H, s), 3.99(6H, s), 6.89-7.03(3H, m), 7.18(1H, m)
63		油状物	426(M+H) ⁺	1.51-1.63(6H, m), 1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.31(2H, m), 2.62(2H, m), 3.33(2H, m), 3.54(2H, m), 3.82(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.97-7.04(3H, m), 7.18(1H, m)
64		油状物	444(M+H) ⁺	1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.29(2H, m), 2.56-2.65(6H, m), 3.68(2H, m), 3.82(2H, s), 3.87(2H, m), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.98-7.03(3H, m), 7.18(1H, m)
65		油状物	428(M+H) ⁺	1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.30(2H, m), 2.63(2H, m), 3.39(2H, m), 3.61-3.65(6H, m), 3.82(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.98-7.03(3H, m), 7.18(1H, m)

实施例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
74		38mg(29%)	油状物	442(M+H) ⁺	1.82-1.98(4H, m), 2.08(3H, s), 2.52(2H, m), 2.93(3H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.33(3H, s), 3.36-3.40(1H, m), 3.50-4.24(1H, m), 7.10(4H, m)
75		34mg(25%)	粉末	460(M+H) ⁺	1.66(1H, m), 2.07(3H, s), 2.37(2H, m), 2.53(1H, m), 2.86(2H, m), 2.96(2H, s), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 5.46(1H, m), 5.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.10-7.22(5H, m)
76		36mg(27%)	油状物	442(M+H) ⁺	1.82-1.98(4H, m), 2.08(3H, s), 2.52(2H, m), 2.93(3H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.33(3H, s), 3.36-3.40(1H, m), 3.50-5.54(1H, m), 7.10(4H, m)
77		79mg(58%)	油状物	456(M+H) ⁺	1.50-2.16(4H, m), 2.08(3H, s), 2.38-2.63(2H, m), 2.93(2H, m), 3.37(1H, m), 3.56(1H, m), 3.73(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.48(1H, m), 7.12(4H, m)
78		61mg(23%)	粉末	531(M+H) ⁺	2.17(3H, s), 2.53(3H, s), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.24(2H, m), 3.32(2H, m), 3.54(2H, m), 3.76(2H, m), 3.80(2H, m), 3.98(6H, s), 6.84(2H, m), 7.11(4H, m), 7.89(2H, m)

実施例番号	構造	性状(熔点℃)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
71		油状物	414(M+H) ⁺	2.02(3H, s), 2.73(2H, m), 3.11(2H, m), 3.42(2H, m), 3.49(2H, m), 3.64(4H, s), 3.85(2H, s), 3.98(3H, s), 4.00(3H, s), 6.79(1H, d, J=7.5Hz), 7.10-7.19(3H, m)
72		粉末	430(M+H) ⁺	2.02(3H, s), 2.44(2H, m), 2.60(2H, m), 2.71(2H, m), 3.10(2H, m), 3.88(2H, m), 3.85(2H, s), 3.90(2H, m), 3.98(3H, s), 4.03(3H, s), 6.79(1H, d, J=7.5Hz), 7.08-7.21(3H, m)
73		粉末	386(M+H) ⁺	1.02(6H, d, J=6.6Hz), 2.06(3H, s), 2.56(2H, m), 3.08(2H, m), 3.85(2H, s), 3.97(3H, s), 4.00(1H, m), 4.04(3H, s), 5.52(1H, broad), 6.79(1H, d, J=7.4Hz), 7.10(2H, m), 7.18(1H, d, J=7.3Hz)

製造例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDC ₃ , δ)
84		63mg(46%)	粉末	460(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.37(2H, m), 2.65-2.70(2H, m), 2.89(2H, m), 3.23-3.29(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 4.71(1H, m), 5.51(1H, d, J=7.4Hz), 7.07(4H, s), 7.16-7.22(4H, m)
85		69mg(54%)	油状物	426(M+H) ⁺	0.85 and 0.88(total 3H, both d, J=6.6Hz), 1.03-1.14(1H, m), 1.24-1.67(3H, m), 1.78(1H, m), 2.08(3H, s), 2.17-2.23(0.5H, m), 3.68(0.5H, m), 2.83-2.93(2.5H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 4.44(1H, m), 7.09-7.13(4H, m)
86		20mg(15%)	油状物	440(M+H) ⁺	1.19(6H, d, J=7.0Hz), 1.42-1.63(5H, m), 1.73-1.79(1H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.64(2H, m), 2.91-2.95(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 4.00(1H, broad), 4.77(1H, broad), 7.08-7.14(4H, m)
87		64mg(50%)	油状物	428(M+H) ⁺	1.52-1.57(1H, m), 1.74-1.88(2H, m), 1.95-2.02(1H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.59(2H, m), 2.90-2.96(2H, m), 3.51-3.57(1H, m), 3.62-3.68(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 4.18-4.21(1H, m), 5.05-5.30(1H, m), 7.09-7.14(4H, m)
88		48mg(36%)	油状物	442(M+H) ⁺	1.01-1.93(6H, m), 2.08(3H, s), 2.43-2.71(3H, m), 2.89-3.11(3H, m), 3.58-3.66(2H, m), 3.78-3.91(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 4.59-4.79(1H, m), 7.08-7.13(4H, m)

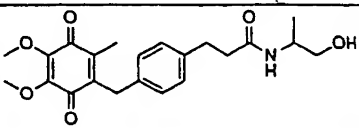
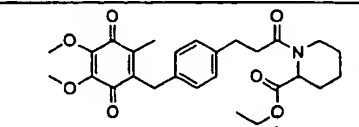
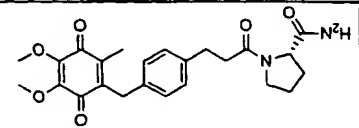
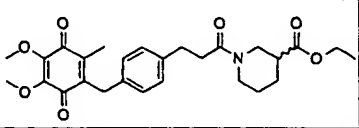
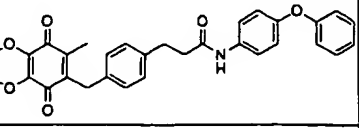
2 2 1

製造例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDC ₃ , δ)
79		41mg(30%)	粉末	455(M+H) ⁺	1.43-1.60(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.34(1H, m), 2.58(2H, m), 2.67(1H, m), 2.69-2.97(3H, m), 3.78(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.59(1H, m), 5.38(1H, broad s), 5.51(1H, broad s), 7.10(4H, m)
80		59mg(38%)	粉末	517(M+H) ⁺	1.29-1.35(2H, m), 1.82(2H, m), 2.07(3H, s), 2.09(2H, m), 2.38-2.42(2H, m), 2.76(2H, m), 2.87-2.91(2H, m), 3.47(2H, s), 3.76(1H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 5.14(1H, d, J=8.1Hz), 7.08(4H, s), 7.24-7.33(4H, m)
81		68mg(53%)	油状物	426(M+H) ⁺	0.93(3H, t, J=6.5Hz), 0.96-1.10(2H, m), 1.55-1.66(3H, m), 2.08(3H, s), 2.52-2.59(3H, m), 2.89-2.94(3H, m), 3.74(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.58(1H, m), 7.07-7.13(4H, m)
82		120mg(78%)	油状物	511(M+H) ⁺	1.10 and 1.21(total 6H, both d, J=7.1Hz), 1.71-1.92(3H, m), 2.08(3H, s), 2.43-2.69(4H, m), 2.89-3.00(3H, m), 3.20-3.49(5H, m), 3.78(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 4.65(1H, m), 7.08-7.11(4H, m)
83		59mg(46%)	油状物	426(M+H) ⁺	1.10-1.17(3H, m), 1.24-1.37(1H, broad), 1.50-1.58(5H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.67(2.5H, m), 2.90-3.13(2.5H, m), 3.56(0.5H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.06(0.5H, m), 4.52(0.5H, m), 4.83(0.5H, broad), 7.08-7.13(4H, m)

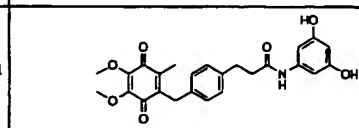
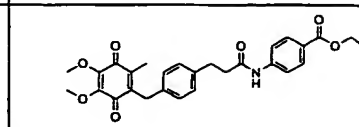
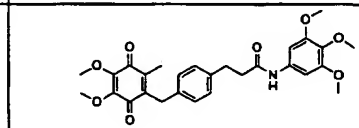
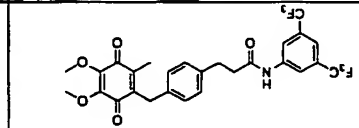
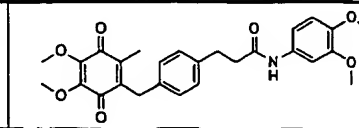
2 2 1

实施例 序号	構造	重量(収率)	性状	FAB/MS(m/z)	NMR(CDC ₃ , δ)
89		120mg(66%)	油状物	464(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.58(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 5.94(2H, s), 6.65(1H, m), 6.71(1H, m), 6.87(1H, broad), 7.12(5H, m)
90		110mg(77%)	油状物	478(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.58(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.23(4H, broad s), 6.77(2H, m), 6.81(1H, broad), 7.12(4H, m)
91		46mg(30%)	粉末	505(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.59(2H, m), 3.00(2H, m), 3.11(4H, m), 3.84(6H, m), 3.98(6H, s), 6.85(4H, m), 7.12(4H, m), 7.28(1H, m)
92		136mg(52%)	油状物	524(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.68(2H, m), 3.02(2H, m), 3.81(3H, s), 3.97(6H, s), 7.12(4H, m), 7.41(1H, broad s), 7.46-7.60(4H, m), 7.78(4H, m)
93		59mg(43%)	粉末	462(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.57(3H, s), 2.67(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.13(4H, m), 7.21(1H, broad), 7.53(2H, m), 7.91(2H, m)

实施例 番号	構造	重量(収率)	性状	FAB/MS(m/z)	NMR(CDC ₃ , δ)
94		79mg(59%)	粉末	450(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.60(2H, m), 3.00(2H, m), 3.78(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.83(2H, m), 6.86(1H, broad), 7.12(4H, m), 7.30(2H, m)
95		63mg(45%)	粉末	463(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.91(6H, s), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.67(2H, d, J=9.0Hz), 6.81(1H, broad), 7.12(4H, m), 7.24(2H, d, J=8.9Hz)
96		45mg(34%)	粉末	436(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.72(2H, m), 3.02(2H, s), 3.82(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.82(2H, d, J=2Hz), 6.99(1H, d, J=7.9Hz), 7.08-7.19(6H, m), 8.58(1H, broad)
97		60mg(46%)	油状物	436(M+H) ⁺	2.12(3H, s), 2.62(2H, m), 3.00(2H, m), 3.83(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.61(1H, d, J=8.1Hz), 6.66(1H, broad), 6.78(1H, broad), 6.83(1H, d, J=8.1Hz), 7.11-1.17(5H, m), 8.02(1H, broad), J=8.1Hz)
98		94mg(64%)	油状物	488(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.62(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.00(1H, broad), 7.08(1H, broad), 7.12(4H, s), 7.40(2H, s)

例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
104		40mg(40%)	油状物	402(M+H) ⁺	1.06(3H, d, J=7.0Hz), 2.08(3H, s), 2.41-2.46(2H, m), 2.91(2H, m), 3.40-3.44(1H, m), 3.52-3.56(1H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 5.40(1H, m), 7.10(4H, s)
105		91mg(63%)	油状物	484(M+H) ⁺	1.27(3H, t, J=7.1Hz), 1.28-1.70(4H, m), 2.08(3H, s), 2.25(1H, m), 2.64(2H, m), 2.92(2H, m), 3.19-3.36(1H, m), 3.71(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.15-4.21(3H, m), 5.37(1H, m), 7.08-7.14(4H, m)
106		93mg(70%)	油状物	441(M+H) ⁺	1.78(1H, m), 1.93(1H, m), 2.04(1H, m), 2.08(3H, s), 2.40(1H, m), 2.60(2H, m), 2.94(2H, m), 3.29(1H, s), 3.45(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.58(1H, m), 5.30(1H, broad s), 6.92(1H, broad s), 7.11(4H, m)
107		110mg(76%)	油状物	484(M+H) ⁺	1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.29-1.48(1H, m), 1.58-1.78(2H, m), 2.02(1H, m), 2.08(3H, s), 2.25-2.43(1H, m), 2.56-2.67(2H, m), 2.78-3.01(3.5H, m), 3.28-3.34(0.5H, m), 3.66-3.75(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.11-4.16(3H, m), 4.65(0.5H, m), 7.10(4H, m)
108		140mg(90%)	粉末	512(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.92-6.98(4H, m), 7.04-7.15(6H, m), 7.30-7.38(4H, m)

1 3 3

例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
99		120mg(84%)	油状物	480(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.75(3H, s), 3.77(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.22(1H, broad), 6.69(2H, broad), 6.95(1H, broad), 7.12(4H, m)
100		71mg(48%)	粉末	492(M+H) ⁺	1.38(3H, m), 2.08(3H, s), 2.66(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.35(2H, m), 7.11(4H, m), 7.15(1H, broad), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 7.98(2H, d, J=8.7Hz)
101		63mg(41%)	粉末	510(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(5H, s), 3.84(6H, s), 3.98(6H, s), 6.76(2H, s), 6.98(1H, broad), 7.12(4H, m)
102		94mg(56%)	油状物	556(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.67(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.12(4H, s), 7.43(1H, broad), 7.59(1H, broad), 7.95(2H, s)
103		31mg(20%)	粉末	480(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.60(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 3.98(6H, s), 6.71(1H, m), 6.78(1H, m), 6.91(1H, broad), 7.13(4H, m), 7.31(1H, broad)

1 3 2

实施例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
114		84mg(28%)	粉末	594(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.59(2H, m), 2.98(2H, m), 3.82(2H, s), 3.98(6H, s), 5.75(1H, broad s), 6.95(1H, broad s), 7.11(4H, s), 7.58(2H, s)
115		42mg(30%)	粉末	446(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.86(3H, s), 3.98(6H, s), 6.76(1H, d, J=8.6Hz), 6.90-7.09(3H, m), 7.11(4H, m)
116		92mg(62%)	粉末	492(M+H) ⁺	0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.45-1.52(2H, m), 1.71-1.78(2H, m), 2.08(3H, s), 2.59(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.92(2H, m), 3.98(6H, s), 6.82(2H, m), 7.12(4H, m), 7.29(2H, m)
117		85mg(58%)	粉末	488(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.65(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.12(5H, m), 7.54(4H, m)
118		71mg(60%)	粉末	445(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.66(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.10-7.15(5H, m), 7.53-7.50(4H, m)

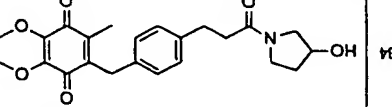
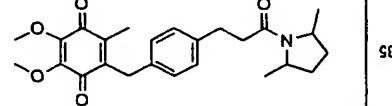
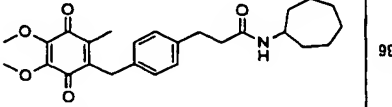
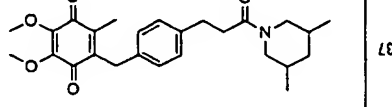
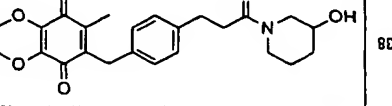
1 3 5

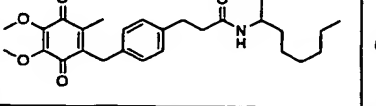
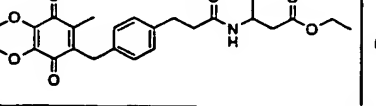
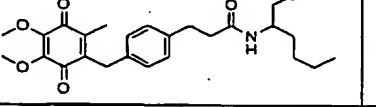
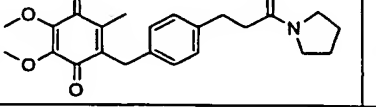
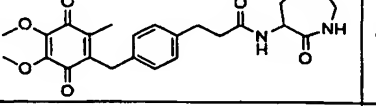
实施例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
109		59mg(43%)	油状物	466(M+H) ⁺	0.98-1.76(13H, broad), 2.07(1H, broad), 2.08(3H, s), 2.56(2H, m), 2.92(2H, m), 3.14(2H, broad), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m)
110		130mg(88%)	油状物	492(M+H) ⁺	1.38(3H, t, J=7.1Hz), 2.07(3H, s), 2.64(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.3-4.39(3H, m), 7.12(4H, s), 7.20(1H, m), 7.36(1H, m), 7.76-7.93(3H, m)
111		72mg(52%)	粉末	459(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 3.00(2H, m), 3.71(2H, s), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.02(1H, broad s), 7.11(4H, m), 7.25(2H, m), 7.44(2H, m)
112		130mg(94%)	粉末	462(M+H) ⁺	1.22(6H, d, J=6.9Hz), 2.07(3H, s), 2.60(2H, m), 2.86(1H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.96(1H, broad s), 7.09-7.16(6H, m), 7.32(2H, m)
113		60mg(41%)	粉末	490(M+H) ⁺	0.88(3H, t, J=6.7Hz), 1.27-1.35(4H, m), 1.56-1.61(2H, m), 2.07(3H, s), 2.53-2.62(4H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.96(1H, broad s), 7.11-7.15(6H, m), 7.31(2H, m)

1 3 4

实施例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
124		59mg(48%)	粉末	414(M+H) ⁺	0.78(6H, m) 1.27(2H, m) 1.46(2H, m) 2.07(3H, s) 2.43(2H, m) 2.92(2H, m) 3.74(1H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 4.96(1H, broad) 7.10(4H, m)
125		22mg(18%)	粉末	418(M+H) ⁺	2.10(3H, s) 2.47(2H, m) 2.93(2H, m) 3.59(2H, m) 3.73(2H, m) 3.81(2H, s) 3.85(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.96(1H, broad) 7.10(4H, m)
126		49mg(40%)	粉末	416(M+H) ⁺	0.84(2H, m) 1.38(1H, m) 1.49(1H, m) 2.08(3H, s) 2.33(1H, broad) 2.46(2H, m) 2.92(2H, m) 3.52(2H, m) 3.78(1H, broad) 3.81(2H, s) 3.99(6H, s)
127		53mg(44%)	粉末	400(M+H) ⁺	0.80(3H, m) 1.02(3H, d, J=6.6Hz) 1.36(2H, m) 2.07(3H, s) 2.40(2H, m) 2.91(2H, m) 3.80(2H, s) 3.87(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.03(1H, broad) 7.09(4H, s)
128		61mg(48%)	油状物	428(M+H) ⁺	0.86(6H, m) 1.02(3H, d, J=6.5Hz) 1.12-1.27(2H, m) 1.46(1H, m) 2.07(3H, s) 2.39(2H, m) 2.90(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.01(1H, m) 4.99(1H, broad) 7.09(4H, s)

实施例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
119		88mg(33%)	油状物	536(M+H) ⁺	1.60(9H, s) 2.08(3H, s) 2.63(2H, m) 2.99(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(6H, s) 6.99-7.13(7H, m) 7.68(1H, m) 11.12(1H, s)
120		75mg(61%)	油状物	448(M+H) ⁺	1.40(3H, d, J=6.8Hz) 2.07(3H, s) 2.43(2H, m) 2.91(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.09(1H, m) 5.49(1H, broad) 7.07(4H, s) 7.21(2H, m) 7.24-7.33(3H, m)
121		80mg(58%)	油状物	448(M+H) ⁺	1.40(3H, d, J=7.0Hz) 2.08(3H, s) 2.43(2H, m) 2.91(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.09(1H, m) 5.48(1H, broad) 7.07(4H, s) 7.21(2H, m) 7.25-7.33(3H, m)
122		39mg(28%)	粉末	457(M+H) ⁺	2.07(3H, s) 2.38-2.48(8H, m) 2.90(2H, m) 3.32(2H, m) 3.87(4H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.88(1H, broad) 7.10(4H, m)
123		68mg(53%)	油状物	428(M+H) ⁺	0.90(9H, s) 1.32(2H, m) 2.07(3H, s) 2.40(2H, m) 2.90(2H, m) 3.21(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.19(1H, broad) 7.09(4H, s)

例号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
134		70mg(56%)	油状物	414(M+H) ⁺	1.76-2.00(3H, broad, 2.08, 2.09(total 3H, both s), 3.24-3.62(3.6H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.46(1H, broad), 7.10(4H, m)
135		25mg(19%)	油状物	426(M+H) ⁺	1.08, 1.13, 1.29(total 6H, all d, J=6.4, 6.5, 6.3Hz), 1.48-1.66(2.5H, m), 1.80-1.88(0.7H, m), 1.99-2.06(1.3H, m), 2.08(3H, s), 2.53(2H, m), 2.94(2H, m), 3.81(2H, s), 3.82(1H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.05-4.23(0.5H, m), 7.11(4H, m)
136		79mg(60%)	粉末	440(M+H) ⁺	1.30(2H, m), 1.45-1.58(5H, broad), 1.82(2H, broad), 2.07(3H, s), 2.18(3H, s), 2.38(2H, m), 2.90(2H, m), 3.80(2H, s), 3.91(1H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.19(1H, broad), 7.09(4H, s)
137		72mg(55%)	油状物	440(M+H) ⁺	0.71(1H, m), 0.83, 0.88(total 6H, both d, J=6.6, 6.5Hz), 1.37-1.54(1.8H, broad), 1.75-1.98(2.2H, m), 2.09(3H, s), 2.40(0.7H, m), 2.58(2H, m), 2.90(2H, m), 3.05(0.3H, m), 3.30(0.2H, broad), 1.95(1H, broad), 2.09(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.59(0.8H, broad), 7.11(4H, m)
138		35mg(27%)	油状物	428(M+H) ⁺	1.33-1.92(4.7H, m), 2.09, 2.08(total 3H, both s), 2.61(2H, m), 2.92(2H, m), 3.02-3.89(5.3H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m)

例号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
129		62mg(45%)	粉末	456(M+H) ⁺	0.87(3H, m), 1.03(3H, d, J=5.5Hz), 1.24-1.32(10H, broad), 2.07(3H, s), 2.39(2H, m), 2.90(2H, m), 3.80(2H, s), 3.93(1H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.03(1H, broad), 7.09(4H, s)
130		59mg(43%)	油状物	458(M+H) ⁺	1.14(3H, d, J=6.7Hz), 1.26(3H, m), 2.07(3H, s), 2.28-2.45(4H, m), 2.89(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.13(2H, m), 4.32(1H, m), 5.98(1H, broad), 7.09(4H, s)
131		49mg(39%)	粉末	444(M+H) ⁺	0.87(3H, m), 1.22-1.37(6H, m), 2.08(3H, s), 2.23(1H, broad), 2.46(2H, m), 2.92(2H, m), 3.48(1H, m), 3.54(1H, m), 3.81(2H, s), 3.86(1H, m), 3.99(6H, s), 5.37(1H, broad), 7.10(4H, s)
132		49mg(41%)	油状物	398(M+H) ⁺	1.80-1.90(4H, m), 2.08(3H, s), 2.22(2H, m), 2.93(2H, m), 3.28(2H, m), 3.45(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m)
133		43mg(32%)	粉末	455(M+H) ⁺	1.39(2H, broad), 1.82(2H, broad), 2.02(2H, broad), 2.07(3H, s), 2.50(2H, m), 2.91(2H, m), 3.25(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.48(1H, m), 5.87(1H, broad), 6.80(1H, broad), 7.09(4H, s)

製造例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
144		57mg(42%)	油状物	455(M+H) ⁺	1.25-1.92(4H, m), 2.09(3.8H, m), 2.38(0.7H, m), 2.53-2.72(2.5H, m), 2.90(2H, m), 3.30-3.42(1.4H, m), 3.66-3.71(1.0.7H, m), 3.81(3H, m), 3.97, 3.98, 3.99, 4.00(total 6H, all s), 4.51(0.2H, broad s), 5.30(1H, broad s), 5.80(0.2H, broad s), 6.47(0.6H, broad s), 7.10(4H, m)
145		102mg(74%)	油状物	460(M+H) ⁺	1.85(2H, m), 2.07(3H, s), 2.57(2H, broad s), 2.77(2H, m), 2.93(2H, m), 3.73(2H, m), 3.79(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.98-7.16(4H, m)
146		110mg(76%)	油状物	484(M+H) ⁺	1.25(3H, t, J=7.1Hz), 1.55-1.64(2H, m), 1.83-1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.49(1H, m), 2.58(2H, m), 2.80(1H, m), 2.91(2H, m), 3.03(1H, m), 3.75(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.14(2H, m), J=7.1Hz, 4.42(1H, m), 7.11(4H, m)
147		91mg(63%)	油状物	485(M+H) ⁺	1.27(3H, t, J=7.1Hz), 2.08(3H, s), 2.59(2H, m), 2.92(2H, m), 3.36(2H, m), 3.44(2H, m), 3.60(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.15(2H, m), J=7.1Hz, 7.11(4H, m)
148		90mg(62%)	油状物	489(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.94(2H, m), 3.06(2H, m), 3.12(2H, m), 3.54(2H, m), 3.80(4H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m), 7.28(2H, m)

製造例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
139		27mg(21%)	油状物	427(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.28(5H, s), 2.34(2H, m), 2.58(2H, m), 2.91(2H, m), 3.40(2H, m), 3.63(2H, broad s), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, s)
140		140mg(95%)	油状物	491(M+H) ⁺	1.86(3H, s), 2.07(3H, s), 2.65(2H, m), 3.01(2H, m), 3.23(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.12(6H, m), 7.36(1H, broad s), 7.49(2H, m)
141		114mg(76%)	油状物	501(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.40(2H, m), 2.46(2H, m), 2.57(4H, m), 2.91(2H, m), 3.42(2H, m), 3.60-3.71(8H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m)
142		44mg(33%)	油状物	441(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.62(2H, m), 2.93(2H, m), 3.15-3.65(8H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m), 8.06(1H, s)
143		80mg(59%)	油状物	455(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.11(3H, s), 2.61(2H, m), 2.93(2H, m), 3.29-3.65(8H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.11(4H, m)

实施例 序号	构造	重量(收率)	性状	FAB/MS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
154		140mg(66%)	油状物	520(M+H) ⁺ H ₂ O ⁺	1.68-1.79(4H, m), 1.94(1H, m), 2.07(3H, s), 2.62(2H, m), 2.94(2H, m), 3.07(1H, m), 3.35-3.45(1H, m), 3.79(2H, s), 3.98(6H, s), 4.59(1H, m), 7.11(4H, m), 7.35(4H, m)
155		81mg(63%)	油状物	428(M+H) ⁺	1.27(1H, m), 1.41(1H, m), 1.75(1H, broad), 1.85(1H, broad), 2.09(3H, s), 2.59(2H, m), 2.92(2H, m), 3.12(2H, m), 3.63(1H, broad), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.12(1H, broad), 7.11(4H, m)
156		77mg(58%)	油状物	442(M+H) ⁺	1.12(3H, d, J=6.2Hz), 1.28(1H, m), 2.57(2H, broad), 2.92(2H, m), 3.31(1H, broad), 3.43-3.52(2H, broad), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.45(1H, d, J=13.2Hz), 7.11(4H, s)
157		62mg(47%)	油状物	442(M+H) ⁺	1.18-1.79(5.4H, broad), 2.08, 2.09(2H, both s), 2.33(0.5H, broad), 2.61(2H, m), 2.80(0.8H, m), 2.92(2H, m), 3.26-3.53(3.9H, broad), 3.76(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.32(0.4, broad), 7.11(4H, m)
158		59mg(50%)	油状物	396(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.55(2H, m), 2.96(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.12(2H, broad), 4.23(2H, broad), 5.75(1H, m), 5.86(1H, m), 7.12(4H, m)

实施例 序号	构造	重量(收率)	性状	FAB/MS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
149		107mg(71%)	油状物	502(M+H) ⁺	0.98-1.17(2H, m), 1.84-1.73(3H, m), 2.08(3H, s), 2.47-2.58(5H, m), 2.86-2.92(3H, m), 3.76(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.61(1H, m), 7.08-7.30(9H, m)
150		76mg(52%)	油状物	490(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.50(6H, m), 3.75(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.55(2H, m), 7.11(4H, m), 7.50(1H, m), 8.18(1H, m)
151		74mg(48%)	粉末	486(M+H) ⁺ H ₂ O ⁺	1.70-1.79(4H, m), 2.00(1H, m), 2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.94(2H, m), 3.09(1H, m), 3.41-3.48(1H, m), 3.66(1H, m), 3.79(2H, s), 3.98(6H, s), 4.59(1H, m), 7.12(4H, m), 7.28-7.45(5H, m)
152		107mg(70%)	油状物	503(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.32-2.41(4H, m), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 3.38(2H, m), 3.49(2H, s), 3.62(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, s), 7.26-7.34(5H, m)
153		118mg(80%)	油状物	491(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.64(2H, m), 2.95(2H, m), 3.44(2H, m), 3.71(4H, m), 3.79(4H, m), 3.98(6H, s), 6.54(1H, m), 7.12(4H, m), 8.32(2H, d, J=4.6Hz)

序号	构造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
164		88mg(58%)	油状物	507(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.95(4H, m), 3.03(2H, m), 3.53(2H, m), 3.77(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.86(2H, m), 6.98(2H, m), 7.11(4H, m)
165		112mg(76%)	油状物	495(M+H) ⁺	1.38-1.88(10H, m), 2.08(3H, s), 2.47-2.60(8H, m), 2.90(3H, m), 3.80(2H, s), 3.84(1H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.70(1H, m), 7.11(4H, m)
166		64mg(50%)	油状物	428(M+H) ⁺	1.55(1H, m), 1.78(1H, m), 1.86(1H, m), 2.00(1H, m), 2.08(3H, s), 2.57(2H, m), 2.94(2H, m), 3.35(2H, m), 3.54(1H, m), 3.65(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.21(1H, m), 5.06(1H, m), 7.11(4H, m)
167		98mg(63%)	油状物	520(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.66(2H, m), 2.73(2H, m), 2.93(2H, m), 3.58(1H, m), 3.78-3.86(9H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.46(0.8H, s), 4.56(1.2H, s), 6.49, 6.60, 6.63(totale) 2H, all s), 7.10(4H, m)
168		83mg(52%)	油状物	530(M+H) ⁺	1.67(1H, m), 1.91(3H, s), 2.06(3H, s), 2.08(1H, m), 2.36(2H, m), 2.57(2H, m), 2.89(2H, m), 3.08(1H, m), 3.33(1H, m), 3.54(1H, m), 3.75(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.23(1H, m), 7.09(4H, m), 7.24-7.31(3H, m), 7.38(2H, m)

序号	构造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
159		60mg(49%)	油状物	410(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.11(2H, broad), 2.59(2H, m), 2.93(2H, m), 3.44(1H, m), 3.63(1H, m), 3.80(2H, s), 3.84(1H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.05(1H, m), 5.63(1H, broad), 5.83(1H, broad), 7.11(4H, m)
160		24mg(18%)	油状物	456(M+H) ⁺	1.33(1H, m), 1.54-1.70(6H, m), 1.89(1H, m), 2.08(3H, s), 2.63(2H, m), 2.83-2.94(3H, m), 3.20(1H, m), 3.55-3.65(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.85(1H, broad), 7.11(4H, m)
161		74mg(54%)	油状物	456(M+H) ⁺	0.91-1.35(3H, broad), 1.51(2H, m), 1.60-1.73(3H, m), 2.08(3H, s), 2.54(3H, m), 2.91(3H, m), 3.69(2H, m), 3.74(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.61(1H, broad), 7.10(4H, m)
162		40mg(29%)	油状物	457(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.38(2H, m), 2.45(2H, m), 2.52-2.60(4H, m), 2.92(2H, m), 3.40(2H, m), 3.63(4H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, m)
163		80mg(51%)	油状物	519(M+H) ⁺	2.10(3H, s), 2.63(2H, m), 2.93-3.01(6H, m), 3.58(2H, m), 3.80(4H, s), 3.87(3H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.87-6.93(3H, m), 7.03(1H, m), 7.12(4H, m)

例号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
169		95mg(69%)	油状物	460(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.67(2H, m), 2.82(2H, m), 2.95(2H, m), 3.59(1.2H, s), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 4.53(0.8H, s), 4.73(1.2H, s), 7.01-7.20(8H, m)
170		98mg(77%)	油状物	426(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.26(2H, m), 2.42(2H, m), 2.68(2H, m), 2.94(2H, m), 3.64(2H, m), 3.80(2H, s), 3.87(2H, m), 3.99(6H, s), 7.12(4H, m)
171		80mg(67%)	粉末	400(M+H) ⁺	0.82(6H, d, J=6.6Hz), 1.67(1H, m), 2.07(3H, s), 2.44(2H, m), 2.91(2H, m), 3.03(2H, s), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.31(1H, broad), 7.09(4H, s)
172		107mg(69%)	粉末	400(M+H) ⁺	1.27(9H, s), 2.07(3H, s), 2.33(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.07(1H, broad), 7.09(4H, s)
173		86mg(69%)	粉末	414(M+H) ⁺	0.88(6H, d, J=6.8Hz), 1.31(2H, m), 1.52(1H, m), 2.07(3H, s), 2.41(2H, m), 2.91(2H, m), 3.22(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.24(1H, broad), 7.09(4H, s)

例号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
174		79mg(60%)	粉末	428(M+H) ⁺	0.88(3H, m), 1.27(6H, broad), 1.42(2H, broad), 2.07(3H, s), 2.41(2H, m), 2.91(2H, m), 3.20(2H, s), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.29(1H, broad), 7.09(4H, s)
175		65mg(50%)	粉末	426(M+H) ⁺	0.99(2H, broad), 1.12(1H, broad), 1.32(2H, broad), 1.61(3H, broad), 1.81(2H, broad), 2.07(3H, s), 2.39(2H, m), 2.90(2H, m), 3.72(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.11(1H, broad), 7.09(4H, s)
176		67mg(54%)	粉末	412(M+H) ⁺	1.23(2H, m), 1.56(4H, m), 1.91(2H, m), 2.07(3H, s), 2.38(2H, m), 2.90(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.15(1H, m), 5.18(1H, broad), 7.09(4H, s)
177		61mg(53%)	粉末	384(M+H) ⁺	0.37(2H, m), 0.72(2H, m), 2.08(3H, s), 2.64(1H, m), 2.89(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.39(1H, broad), 7.08(4H, s)
178		66mg(55%)	粉末	398(M+H) ⁺	0.13(2H, m), 0.45(2H, m), 0.86(1H, m), 2.08(3H, s), 2.44(2H, m), 2.92(2H, m), 3.06(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.39(1H, broad), 7.10(4H, s)

例番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)
179		65mg(52%)	粉末	420(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.62(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.96(1H, broad), 7.12(5H, m), 7.30(2H, m), 7.42(2H, d, J=8.0Hz)
180		73mg(56%)	油状物	435(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.55(2H, m), 2.96(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.54(2H, d, J=4.9Hz), 6.55(1H, broad), 7.10(4H, m), 7.20(2H, m), 7.65(1H, m), 8.51(1H, m)
181		45mg(35%)	油状物	435(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.49(2H, m), 2.94(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.41(2H, d, J=5.9Hz), 5.67(1H, broad), 7.08(4H, s), 7.24(1H, m), 7.50(1H, d, J=7.6Hz), 8.44(1H, s), 8.51(1H, d, J=4.7Hz)
182		67mg(51%)	粉末	435(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.54(2H, m), 2.96(2H, m), 3.82(2H, s), 3.99(6H, s), 4.41(2H, d, J=6.1Hz), 5.75(1H, broad), 7.04(2H, d, J=5.5Hz), 7.10(4H, s), 8.51(2H, d, J=5.9Hz)
183		83mg(65%)	油状物	426(M+H) ⁺	1.51(4H, broad), 1.66(4H, broad), 2.08(3H, s), 2.57(2H, m), 2.93(2H, m), 3.32(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m)

番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl ₃ , δ)	
184		16mg(56%)	粉末	(DMSO-d ₆) 1.96(3H, s), 2.58(2H, m), 2.83(2H, m), 3.74(2H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 6.78(1H, m), 6.99(1H, s), 7.07(2H, m), 7.14(2H, m), 7.55(1H, m), 9.77(1H, s)		
185		116mg(87%)	油状物	450(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.67(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.84(3H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.85(1H, d, J=8.0Hz), 6.96(1H, m), 7.02(1H, m), 7.10(2H, d, J=8.1Hz), 7.15(2H, d, J=8.0Hz), 7.69(1H, broad), 8.37(1H, d, J=7.8Hz)	
186		112mg(83%)	油状物	450(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.79(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.65(1H, broad), 6.85(1H, broad), 6.96(1H, broad), 7.10-7.20(5H, m), 7.25(1H, broad)	
187		108mg(76%)	油状物	480(M+H) ⁺	2.07(3H, s), 2.64(2H, m), 3.00(2H, m), 3.79(3H, s), 3.81(3H, s), 3.83(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.45(2H, m), 7.13(4H, m), 7.47(1H, broad, s), 8.23(1H, m)	
188		103mg(77%)	粉末	451(M+H) ⁺	2.08(3H, s), 2.62(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.90(3H, s), 3.98(6H, s), 6.71(1H, d, J=8.9Hz), 6.87(1H, broad), 7.13(4H, m), 7.81(1H, m), 8.02(1H, m)	

参考製造例 1. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-

5-ヒドロキシインダン

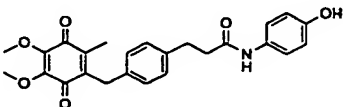
方法 1

a) 6-メトキシ-1-インダノン (8.6g, 53mmol) (J. Org. Chem., 35, 647(1970)参照) をメタノール (500ml) に加え、40℃ に加熱後、亜硝酸イソアミル (15ml, 110mmol)、濃塩酸 (8.5ml) を加えて2時間撹拌した。反応液を冷却して析出する結晶を濾取し、次の物性値を有する6-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン (5.5g, 29mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.69(2H, s), 3.83(3H, s), 7.21(1H, d, J=2Hz), 7.32(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.53(1H, d, J=8Hz), 12.58(1H, br.s) .

b) 6-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン (5.5g, 29mmol) を酢酸 (85ml) に懸濁し、パラジウム炭素 (10%, 2.0g)、塩化パラジウム (60mg)、濃硫酸 (4ml) を加えて水素雰囲気下、5kg/cm² で6時間撹拌した。反応液を濾過して得られた濾液を減圧で濃縮後、10% 水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、2-アミノ-5-メトキシインダンを粗生成物として得た。これは精製することなく次の反応の原料とした。

c) 2-アミノ-5-メトキシインダン粗生成物に30% 臭化水素酸-酢酸 (6.0ml)、48% 臭化水素酸水溶液 (4.0ml) を加えて2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、ジオキサン、トルエンを加え、再度溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジオキサン (100ml)、水 (50ml) に溶解し、トリエチルアミン (約10ml) で反応液を中和し、ジ-tert-ブチルジカーボネート (7.0g, 32mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和

189	
質量(分子)	84m/z(64%)
性状	粉末
FABMS(m/z)	436(M+H) ⁺ (DMSO-d ₆) 1.96(3H, s), 2.83(2H, m), 3.74(2H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 6.66(2H, m), 7.07(1H, s), 7.07(2H, m), 7.13(2H, m), 9.13(1H, s), 9.61(1H, s)
NMR(CDCl ₃ , δ)	

硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、次の物性値を有する標題化合物（2.5g, 10mmol）を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.54(9H, s), 2.70(2H, dt, J=5Hz, 12Hz), 3.20(2H, m), 4.43(1H, br.s), 4.75(1H, br.s), 5.26(1H, br.s), 6.64(1H, dd, J=2Hz, 18Hz), 6.69(1H, s), 7.03(1H, d, J=8Hz)。

方法 2

a) 6-メトキシ-1-インダノンの代わりに5-メトキシ-1-インダノン（5.0g, 31mmol）、メタノール（100ml）、亜硝酸イソアミル（1.9ml, 14mmol）、濃塩酸（1.2ml）を用いて、方法 1のa)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、次の物性値を有する5-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン（4.5g, 23mmol）を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.73(2H, s), 3.89(3H, s), 7.02(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.15(1H, d, J=2Hz), 7.69(1H, d, J=8Hz), 12.45(1H, br.s)。

b) 5-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン（440mg, 2.3mmol）を酢酸（6.5ml）に懸濁し、パラジウム炭素（10%, 170mg）、塩化パラジウム（20mg）、濃硫酸（4.4ml）を加えて方法 1のb)と同様の操作を行い、2-アミノ-5-メトキシインダノン（300mg）を粗生成物として得た。これは精製することなく次の反応の原料とした。

c) 2-アミノ-5-メトキシインダノン粗生成物を30% 臭化水素酸-酢酸（1.8ml）、48% 臭化水素酸水溶液（1.2ml）を用いて脱メチ

ル化後、ジオキサン（6.2ml）、水（3.1ml）、トリエチルアミン（約0.55ml）、ジ-tert-ブチルジカルボネート（440mg, 2.0mmol）を用いて、方法 1のc)と同様の操作を行い、標題化合物（300mg, 1.1mmol）を得た。

参考製造例 2. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エニル]インダン

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシインダン（270mg, 1.1mmol）のピリジン溶液（0.5ml）に、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸（360mg, 1.3mmol）を加え、室温で30分間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、次の物性値を有する、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-トリフルオロメタンスルホニルオキシインダン（320mg, 0.84mmol）を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.45(9H, s), 2.80(2H, m), 3.30(2H, m), 4.50(1H, br.s), 4.70(1H, br.s), 7.06(1H, d, J=8Hz), 7.11(1H, s), 7.25(1H, d, J=8Hz)。

IR (KBr): ν 3350, 2980, 1680, 1540, 1440, 1250, 1210 cm⁻¹。

b) 4-エチニルトルエン（540mg, 4.7mmol）にカテコールボラシ（0.50ml, 4.7mmol）を加え、70℃で2時間撹拌すると反応液が固化し、カテコールボラン誘導体が生成し、これは精製せずに次の反応の原料とした。カテコールボラン誘導体（240mg, 1.0mmol）に氷水（5ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで

抽出し、有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して(E)-2-(4-メチルフェニル)エチルポロニン酸(220mg)を粗生成物として得た。

c) 2-(tert-butylphenylamino)-5-trifluoromethylpentan-3-ol (260mg, 0.69mmol), (E)-2-(4-methylphenyl)ethylboronic acid (180mg), トルエン (7ml), Pd(PPh₃)₄ (30mg, 0.026mmol), 2M 炭酸ナトリウム (0.99ml), エタノール (3.0ml), 塩化リチウム (64mg, 1.5mmol) を 5 時間加熱還流した。反応液をエーテルで希釈し、水洗、乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(190mg, 0.54mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.50 (1H, br. s), 4.80 (1H, br. s), 7.04-7.11 (2H, m), 7.16 (3H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.39 (2H, m).

参考製造例 3. 2-(tert-butylphenylamino)-

5-メトキシカルボニルインダン

参考製造例 2 で合成した、2-(tert-butylphenylamino)-5-(4-methylphenyl)indan-1-yl (E)-2-(4-methylphenyl)ethylboronic acid (190mg, 0.54mmol), 四酸化オスニウム (on poly(4-vinylpyridine), 140mg), メタ過ヨウ素酸ナトリウム (450mg, 2.1mmol), ジオキサン (3.8ml), 水 (0.8ml) の混合物を室温で激しく攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を水洗、乾燥後溶媒を減圧留去して、アルデヒド混合物 (170mg) を得た。

次に、アルデヒド混合物 (170mg) をメタノール (7.0ml) に溶解し、シアニ化ナトリウム (270mg, 5.5mmol)、酢酸 (0.10ml)、二酸化マンガン (1.87g, 22mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。メタ

ノールを加え、反応液を濾過、濃縮後、水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(76mg, 0.26mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 2.82 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.49 (1H, br. s), 4.72 (1H, br. s), 7.27 (1H, m), 7.87 (1H, m), 7.88 (1H, m).

参考製造例 4. 2-(tert-butylphenylamino)-

5-カルボキシインダン

方法 1

参考製造例 3 で合成した、2-(tert-butylphenylamino)-5-methylphenylindan-1-yl (E)-2-(4-methylphenyl)ethylboronic acid (190mg, 0.54mmol), 四酸化オスニウム (on poly(4-vinylpyridine), 140mg), メタ過ヨウ素酸ナトリウム (450mg, 2.1mmol), ジオキサン (3.8ml), 水 (0.8ml) の混合物を室温で激しく攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して次の物性値を有する標題化合物(58mg, 0.21mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.45 (9H, s), 2.85 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.50 (1H, br. s), 4.75 (1H, br. s), 7.30 (1H, m), 7.93 (1H, m), 7.94 (1H, m).

方法 2

a) 2-aminopyridine (6.0g, 45mmol) を乾燥ピリジン (7ml) に溶解し、氷水で冷却しながら、無水酢酸 (4.5ml, 47.3mmol) を滴下した。反応液を室温に戻し、20 分間攪拌した後に、水を加えて析出した沈殿を濾取し、2-アセトアミドインダン (5.6g, 32mmol) を得た。

b) アルゴン気流下、氷水で冷却した、無水塩化アルミニウム (3.4g, 25.5mmol) の 1, 2-ジクロロエタン溶液 (20ml) に、塩化アセチル (1.11ml, 15.5mmol) を滴下した。滴下終了後、2-アセトアミドインダン (5.6g, 32mmol) の 2-ジクロロエタン溶液 (40ml) を加えた。室温で2.5時間反応させた後、反応液を再び氷水で冷却し、水を注意深く加え、反応液を塩化メチレンで抽出した。有機層を 1N 水酸化カリウム溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して次の物性値を有する 2-アセトアミド-5-アセチルインダン (2.1g, 9.8mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.95(3H, s), 2.82-2.87(2H, m), 3.32-3.38(2H, m), 4.77(1H, m), 5.65(1H, broad), 7.31(1H, d, J=7.8Hz), 7.81(1H, d, J=7.8Hz), 7.82(1H, s)。

MS (FAB): m/z 218 (M+H)⁺。

c) 水酸化ナトリウム (5.6g, 140mmol) の水溶液 (60ml) を -50℃ に冷却し、臭素 (2.67ml, 51.7mmol) を滴下した。次に 2-アセトアミド-5-アセチルインダン (2.1g, 9.8mmol) のジオキサソラン溶液 (70ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水で冷却し、亜硫酸水素ナトリウムを加えて過剰の臭素を分解した。反応液をエーテルで洗浄後、濃塩酸を加えて酸性にし、塩化メチレンで抽出した。有機層を放置し、析出した沈殿を濾取して次の物性値を有する 2-アセトアミド-5-カルボキシインダン (2.0g, 8.9mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.77(3H, s), 2.77-2.82(2H, m), 3.17-3.23(2H, m), 4.76(1H, m), 7.32(1H, d, J=8.7Hz), 7.75(1H, d, J=8.7Hz), 7.78(1H, s), 8.12(1H, d, J=6.4Hz), 12.70(1H, broad)。

1 5 6

MS (FAB): m/z 220 (M+H)⁺。

d) 2-アセトアミド-5-カルボキシインダン (2.0g, 8.9mmol) を水 (12ml)、濃塩酸 (12ml) に懸濁し、7時間加熱還流した。反応液をエーテルで洗浄後、水を減圧留去して次の物性値を有する 2-アミノ-5-カルボキシインダン塩酸塩 (1.9g, 8.8mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.04(2H, m), 3.33(2H, m), 4.03(1H, m), 7.39(1H, m), 7.80(1H, m), 7.84(1H, m), 8.29(3H, br.), 12.82(1H, br.)。

MS (FAB): m/z 178 (M+H)⁺。

e) 2-アミノ-5-カルボキシインダン塩酸塩 (1.9g, 8.7mmol) を 1N 水酸化ナトリウム水溶液 (17.4ml)、ジオキサソラン (19ml)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (2.1g, 9.6mmol) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して標題化合物 (1.8g, 6.5mmol) を得た。

参考製造例 5. 2-(tert-ブチルカルボニルアミノ)-

4-ヒドロキシインダン

a) 6-メトキシ-1-インダノンの代わりに 4-メトキシ-1-インダノン (1.0g, 6.2mmol)、メタノール (20ml)、亜硝酸イソアミル (0.81ml, 5.9mmol)、濃塩酸 (0.25ml) を用いて、参考製造例 1. の方法 1 の a) と同様の操作を行い、次の物性値を有する 4-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン (350mg, 1.8mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.60(2H, s), 3.90(3H, s), 7.33(1H, m), 7.47(1H, t, J=8Hz), 7.69(1H, d, J=8Hz), 12.70(1H, br. s)。

1 5 7

M S (FAB) : m/z 192(M+H)⁺.

b) 4-メトキシ-2-オキシミノ-1-インダノン (400mg, 2.1mmol) を酢酸 (7.6ml) に懸濁し、パラジウム炭素 (5%, 200mg)、濃硫酸 (0.50ml) を加えて水素雰囲気下、常圧で 1.5 時間攪拌した後、参考製造例 1. の方法 1 の b) と同様の操作を行い、2-アミノ-4-メトキシインダノン (290mg, 1.8mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.45(2H, m), 2.98(2H, m), 3.68(1H, m), 6.72(1H, d, J=8Hz), 6.77(1H, d, J=8Hz), 7.09(1H, t, J=8Hz)

M S (FAB) : m/z 164(M+H)⁺.

1 R (KBr) : ν 3450, 2940, 1590, 1480, 1260, 1070 cm⁻¹.

c) 2-アミノ-4-メトキシインダノン (290mg, 1.8mmol) を 30% 臭化水素酸-酢酸 (1.8ml), 48% 臭化水素酸水溶液 (1.2ml) を用いて脱メチル化後、ジオキサン (5.9ml)、水 (3.0ml)、トリエチルアミン (約 0.55ml)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (420mg, 1.9mmol) を用いて、参考製造例 1. の方法 1 の c) と同様の操作を行い、次の物性値を有する標題化合物 (110mg, 0.45mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.39(1H, s), 2.59(1H, m), 2.71(1H, m), 3.04(2H, m), 4.16(1H, m), 6.56(1H, d, J=8Hz), 6.61(1H, d, J=7Hz), 6.93(1H, t, J=8Hz), 7.09(1H, br.s), 9.09(1H, s).

M S (FAB) : m/z 250(M+H)⁺.

参考製造例 6. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(E)-2-(4-メチルフェニル)エチル]インダノン

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロ

キシインダノンの代わりに 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシインダノン (110mg, 0.45mmol)、ピリジン (0.5ml)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (91μl, 0.54mmol) を用いて、参考製造例 2. の a) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメタンスルホンオキシインダノン (130mg, 0.35mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45(9H, s), 2.90(2H, m), 3.36(2H, m), 4.52(1H, br.s), 4.72(1H, br.s), 7.08(1H, d, J=7Hz), 7.25(2H, m).

M S (FAB) : m/z 382(M+H)⁺.

b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-トリフルオロメタンスルホンオキシインダノン (130mg, 0.35mmol)、(E)-2-(4-メチルフェニル)エチニルボロン酸 (110mg)、トルエン (3.4ml)、Pd(PPh₃)₄ (15mg, 0.013mmol)、2M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.5ml)、エタノール (1.6ml)、塩化リチウム (32mg, 0.75mmol) を用いて、参考製造例 2. の c) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (70mg, 0.20mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 1.45(9H, s), 2.36(3H, s), 2.81(1H, dd, J=5Hz, 16Hz), 2.93(1H, m), 3.30(1H, dd, J=7Hz, 16Hz), 3.42(1H, dd, J=7Hz, 16Hz), 4.50(1H, br.s), 4.77(1H, br.s), 7.05(1H, d, J=12Hz), 7.12(1H, d, J=12Hz), 7.18(3H, m), 7.42(3H, m).

M S (FAB) : m/z 349(M)⁺.

参考製造例 7. 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-

4-メトキシカルボニルインダン

参考製造例 6. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-[(E)-2-(4-メチルフエニル)エチニル]インダン (70mg, 0.20mmol)、四酸化オスニウム (on poly(4-vinylpyridine), 53mg)、メタ過ヨウ素酸ナトリウム (170mg, 0.79mmol)、ジオキササン (1.5ml)、水 (0.3ml)を用いて、参考製造例 3. と同様の操作を行い、アルデヒド混合物 (73mg)を得た。

次に、アルデヒド混合物 (73mg)をメタノール (3ml)、シアン化ナトリウム (120mg, 2.4mmol)、酢酸 (44 μ l)、二酸化マンガン (800mg, 9.4mmol)を用いて、参考製造例 3. と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (45mg, 0.15mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.45(9H, s), 2.84(1H, m), 3.17(1H, m), 3.30(1H, m), 3.62(1H, m), 4.47(1H, br.s), 4.71(1H, br.s), 7.24(1H, m), 7.39(1H, d, J=8Hz), 7.85(1H, d, J=8Hz).

MS (FAB): m/z 292(M⁺), 236(M⁺H-56) ⁺.

製造例 190. 4-(2-インダニルアミノ)-5-メチルチエノ

[2, 3-d]ピリミジン

4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d]ピリミジン (92mg, 0.50mmol) (J. Pharm. Soc. JAPAN, 109, 464 (1989) 参照) と 2-アミノインダン (330mg, 2.5mmol)を乾燥エタノール (1ml)中で、アルゴン気流下、40分間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (140mg, 0.50mmol)を得た。

1 6 0

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.47(3H, s), 2.94(2H, m), 3.50(2H, m), 5.11(1H, m), 5.65(1H, br.), 6.80(1H, s), 7.19-7.27(4H, m), 8.47(1H, s)。

MS (FAB): m/z 282(M⁺H) ⁺.

製造例 191. 4-(2-インダニルアミノ)チエノ [3, 4-d]

]ピリミジン

4-メチルチオチエノ [3, 4-d]ピリミジン (90mg, 0.50mmol) (J. Heterocyclic Chem., 30, 509 (1993) 参照) と 2-アミノインダン (200mg, 1.5mmol)を乾燥エタノール (4ml)中で、アルゴン気流下、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール = 2 : 1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (30mg, 0.11mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.02(2H, m), 3.38(2H, m), 4.99(1H, m), 7.17(2H, m), 7.27(2H, m), 7.74(1H, s), 8.17(1H, s), 8.44(1H, d, J=6Hz), 8.52(1H, s)。

MS (FAB): m/z 268(M⁺H) ⁺.

製造例 192. 4-(2-インダニルアミノ)-7-メチルチエノ

[3, 2-d]ピリミジン

4-クロロ-7-メチルチエノ [3, 2-d]ピリミジン (74mg, 0.40mmol) と 2-アミノインダン (270mg, 2.0mmol)を乾燥エタノール (3ml)中で、アルゴン気流下、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (83mg, 0.30mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.33(3H, s), 3.03(2H, m), 3.33(2H, m), 4.98(1H, m), 7.16(2H, m), 7.24(2H, m), 7.71(1

1 6 1

H, s), 7.98 (1H, d, J=7Hz), 8.51 (1H, s).

MS (FAB): m/z 282 (M+H)⁺.

製造例193. 4-(2-インダニルアミノ)ピロロ[2,3-d

]ピリミジン

4-クロロピロロ[2,3-d]ピリミジン (83mg, 0.54mmol) (J. Chem. Soc., 131(1960), J. Org. Chem., 26, 3809(1961) 参照) と 2-アミノインダン (220mg, 1.6mmol) を乾燥エタノール (5ml) 中で、アルゴン気流下、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (38mg, 0.20mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.96 (2H, m), 3.32 (2H, m), 4.92 (1H, m), 6.57 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.16 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.51 (1H, d, J=8Hz), 8.13 (1H, s), 11.4 (1H, br.).

MS (FAB): m/z 251 (M+H)⁺.

製造例194. 4-(2-インダニルアミノ)チエノ[2,3-d

]ピリミジン

a) 無水酢酸 (4.7ml) に氷冷下、ギ酸 (4.7ml) を滴下した後、2-アミノチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル (2.8g, 16.4mmol) を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、エーテルを加え生じた沈殿を濾過で除いた。エーテルを減圧留去して2-ホルミルアミノチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル (3.0g, 15.3mmol) を得た。

b) 2-ホルミルアミノチオフェン-3-カルボン酸エチルエステル (3.0g, 15.3mmol) をホルムアミド (12ml) に溶解し、ギ酸アミンモニウム (3.0g, 48.2mmol) を加えて150℃で6時間攪拌した。反応液を室温で一晩放置して生じた結晶を濾取し、次の物性値を有

162

する 4-ヒドロキシチエノ[2,3-d]ピリミジン (1.7g, 11.0mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.39 (1H, d, J=5.8Hz), 7.58 (1H, d, J=5.8Hz), 8.11 (1H, s), 12.45 (1H, broad).

MS (FAB): m/z 153 (M+H)⁺.

c) 4-ヒドロキシチエノ[2,3-d]ピリミジン (300mg, 2.0mmol) をオキシ塩化リン (1.5ml) 中、1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた 4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジンを精製することなく 2-アミノインダン (1.1g, 8.0mmol) と乾燥エタノール (6ml) 中で、アルゴン気流下、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5:2) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (150mg, 0.56mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.98 (2H, m), 3.50 (2H, m), 5.15 (1H, m), 5.33 (1H, br.), 7.08 (1H, d, J=6Hz), 7.21-7.29 (5H, m), 8.54 (1H, s)

MS (FAB): m/z 268 (M+H)⁺.

製造例195. 4-(2-インダニルアミノ)フロ[2,3-d]

ピリミジン

a) マロノニトリル (0.50g, 7.6mmol)、グリコールアルデヒド (0.32g, 2.7mmol)、トリエチルアミン (0.40ml, 2.9mmol) をトルエン (8.7ml) に懸濁し、10分間加熱還流した。反応液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2-アミノ-3-シアノフラン (0.27g, 2.5mmol) を得た。

b) 2-アミノ-3-シアノフラン (270mg, 2.5mmol)、トリエチルオルトホルメート (1.5ml, 9.0mmol)、無水酢酸 (0.18ml, 1.9μmol) の混合物を130℃で2時間加熱還流した。反応液を冷却

163

し、2-アミノインダン (670mg, 5.0mmol)、酢酸ナトリウム (640mg, 7.8mmol)、酢酸 (1.1ml, 19mmol) を加えてさらに 130℃ で 2 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (44mg, 0.18mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.98 (2H, m), 3.47 (2H, m), 5.05 (1H, m), 5.37 (1H, br.), 6.63 (1H, s), 7.20-7.30 (4H, m), 7.47 (1H, s), 8.44 (1H, s)。

MS (FAB): m/z 252 (M+H)⁺。

IR (KBr): ν 3490, 3250, 1620, 1590, 1510, 1480, 1140 cm⁻¹。

-1-

製造例 196. 4-(2-インダニルアミノ)ピラゾロ [3, 4-d]

ピリミジン

4-ヒドロキシピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (140mg, 1.0mmol)、オキシ塩化リン (3.0ml)、ジメチルアニリン (0.39ml, 3.1μmol)、次に 2-アミノインダン (400mg, 3.0mmol) を用いて 製造例 194 と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 2) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (150mg, 0.56mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.95 (2H, m), 3.34 (2H, m), 4.94 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.27 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.33 (1H, br.)。

MS (FAB): m/z 252 (M+H)⁺。

製造例 197. 7-(2-インダニルアミノ)-u-トリアゾロ [4, 5-d] ピリミジン

4, 5-d]

4, 5-ジアミノ-6-クロロピリミジン (140mg, 0.97mmol) (J. Am. Chem. Soc., 76, 6073 (1954) 参照)、亜硝酸イソアミル (0,

164

15ml, 1.1mmol) を乾燥ジオキサン (7ml) 中、1. 5 時間加熱還流した。反応液を冷却し、2-アミノインダン (280mg, 2.1mmol) を加えてさらに 1 時間加熱還流した。反応液を室温で一晩放置し、生じた沈殿を濾過して除き、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン：メタノール = 20 : 1) で精製し、エタノールから結晶化して、次の物性値を有する標題化合物 (100mg, 0.40mmol) を得た。

mp: 229 ~ 231 °C

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.09 (2H, m), 3.25 (2H, m), 5.02 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (2H, m), 8.39 (1H, s), 9.07 (1H, br.), 15.94 (1H, br.)。

MS (FAB): m/z 253 (M+H)⁺。

製造例 198. 7-(2-インダニルアミノ)オキサゾロ [5, 4-d]

ピリミジン

4-シアミノ-5-エトキシメチレンアミノオキサゾール (240mg, 1.5mmol) (J. Am. Chem. Soc., 88, 3829 (1966)、Bull. Chem. Soc. JAPAN, 43, 187 (1970)、Bull. Chem. Soc. JAPAN, 43, 3909 (1970) 参照)、2-アミノインダン (580mg, 4.4mmol) を乾燥エタノール (2ml) 中、6. 5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル = 1 : 4) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (56mg, 0.22mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.12 (2H, m), 3.30 (2H, m), 4.97 (1H, br.), 7.16 (2H, m), 7.23 (2H, m), 8.37 (1H, br.), 8.51 (1H, br.), 8.62 (1H, s)。

MS (FAB): m/z 253 (M+H)⁺。

製造例 199. 3-メチル-4-(2-インダニルアミノ)イソキ

165

サゾロ [5, 4-d] ピリミジン

4-シアノ-5-エトキシメチレンアミノ-3-アミノイソキザゾール (320mg, 1.8mmol) (J. Org. Chem., 29, 2116 (1964) 参照)、2-アミノインダン (710mg, 5.3mmol) を乾燥エタノール (3ml) 中、1.5 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、エタノールから結晶化して、次の物性値を有する標題化合物 (270mg, 0.38mmol) を得た。

mp : 208 °C

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.62 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.35 (2H, m), 5.12 (1H, m), 7.17 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.60 (1H, br.), 8.46 (1H, s).

MS (FAB) : m/z 267 (M+H)⁺.

IR (KBr) : ν 3260, 1590, 1500, 1460, 1320, 1250, 1220 cm⁻¹.

製造例 200. 7-(2-インダニルアミノ)チアゾロ [5, 4-d] ピリミジン

7-クロロチアゾロ [5, 4-d] ピリミジン (50mg, 0.29mmol) (J. Org. Chem., 26, 4961 (1961), Chem. Pharm. Bull., 16, 750 (1968) 参照)、2-アミノインダン (120mg, 0.90mmol)、を用いて製造例 190 と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (41mg, 0.15mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 3.01 (2H, m), 3.50 (2H, m), 5.14 (1H, br.), 6.33 (1H, br.), 7.19-7.28 (4H, m), 8.56 (1H, s), 8.74 (1H, s) 8.49 (1H, s).

MS (FAB) : m/z 269 (M+H)⁺.

166

製造例 201. 2-(2-インダニルアミノ)-1-チア-2,3,5,7-テトラアザインデン

2-クロロ-1-チア-2,3,5,7-テトラアザインデン (50mg, 0.29mmol) (J. Org. Chem., 26, 4961 (1961), J. Chem. Soc. (C) 1856 (1967) 参照)、2-アミノインダン (120mg, 0.90mmol)、を用いて製造例 190 と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (41mg, 0.15mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 3.08 (2H, m), 3.53 (2H, m), 5.25 (1H, br.), 6.99 (1H, br.), 7.22-7.30 (4H, m), 8.66 (1H, s).

MS (FAB) : m/z 270 (M+H)⁺.

製造例 202. 6-(2-インダニルアミノ)-7-メチルイソチアゾロ [3, 4-d] ピリミジン

3-アミノ-5-メチル-4-イソチアゾールカルボニトリル (270mg, 1.9mmol) (Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges., 301, 611 (1968), Angew. Chem. internat. Edit., 6, 83 (1967) 参照)、トリエチルオルトホルメート (1.9ml, 12mmol)、無水酢酸 (1.9ml, 20mmol) の混合物を 130 °C で 2 時間加熱還流した。反応液を減圧で濃縮後、乾燥エタノール (3ml)、2-アミノインダン (780mg, 5.8mmol) を加えて、さらに 1 時間加熱還流した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル = 1 : 3) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (100mg, 0.35mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.04 (3H, s), 3.14 (2H, m), 3.39 (2H, m), 5.12 (1H, m), 7.18 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.32 (1H, br.), 8.35 (1H, s).

167

M S (FAB) : m/z 283 (M+H) ⁺ .

製造例203 . 7-(2-インダニルアミノ)-1,3-ジメチル

-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン

7-クロロ-1,3-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン (28mg, 0.15mmol) (J. Med. Chem., 31, 454 (1988) 参照)、2-アミノインダン (66mg, 0.50mmol)、トリエチルアミン (30μl, 0.2μmol) を乾燥塩化メチレン (1ml) 中、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1:4) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (26mg, 0.093mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 2.38(3H, s), 3.09(2H, m), 3.39(2H, m), 4.14(3H, s), 5.06(1H, m), 7.17(2H, m), 7.24(2H, m), 8.26(1H, s) .

M S (FAB) : m/z 280 (M+H) ⁺ .

製造例204 . 4-(2-インダニルアミノ)ピリド[2,3-d]

1ピリミジン

4-ヒドロキシピリド[2,3-d]ピリミジン (150mg, 1.0mmol) (J. Am. Chem. Soc., 77, 2256 (1955) 参照)、オキシ塩化リン (1.0ml)、2-アミノインダン (270mg, 2.0mmol)、トリエチルアミン (1.4ml, 10mmol)、乾燥ジオキサン (5ml) を用いて製造例203と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=19:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (60mg, 0.23mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 3.06(2H, m), 3.39(2H, m), 5.05(1H, m), 7.17(2H, m), 7.26(2H, m), 7.51(1H, m), 8.60(1H, br. d), 8.65(1H, s), 8.80(1H, m), 8.98(1H, m) .

M S (FAB) : m/z 293 (M+H) ⁺ .

168

製造例205 . 4-[N-(2-インダニル)-N-メチルアミノ]

-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

前記製造例190. の化合物、4-(2-インダニルアミノ)-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (29mg, 0.10mmol) を乾燥ジメチルホルムアミド (0.5ml) に溶解し、水素化ナトリウム (4.4mg, 0.11mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (7.0 μl, 0.11mmol) を加え室温でさらに30分攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (20mg, 0.070mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.60(3H, s), 2.87(3H, s), 3.13(2H, m), 3.31(2H, m), 4.87(1H, m), 5.98(1H, s), 7.17(2H, m), 7.23(2H, m), 8.59(1H, s) .

M S (FAB) : m/z 296 (M+H) ⁺ .

製造例206 . 4-(2-インダニルアミノ)-5-フェニルチエ

ノ[2,3-d]ピリミジン

4-クロロ-5-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン (50mg, 0.20mmol)、2-アミノインダン (110mg, 0.80mmol) を用いて製造例190と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (67mg, 0.20mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 2.54(2H, m), 3.27(2H, m), 4.92(1H, m), 5.18(1H, br.), 7.03(1H, s), 7.15(4H, m), 7.21-7.35(5H, m), 8.53(1H, s) .

M S (FAB) : m/z 344 (M+H) ⁺ .

169

製造例207. 4-(2-インダニルアミノ)-5-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン

4-クロロ-5-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン (50mg, 0.20mmol)、2-アミノインダン (110mg, 0.80mmol) を用いて製造例190と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (70mg, 0.20mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.66(2H, m), 3.34(2H, m), 5.00(1H, m), 5.77(1H, br.), 6.85(1H, m), 6.89(1H, m), 7.18(4H, m), 7.22(1H, s), 7.29(1H, m), 8.55(1H, s).
MS (FAB): m/z 350(M⁺).

製造例208. 5-(2-フリル)-4-(2-インダニルアミノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン

a) エチル 2-アミノ-4-(2-フリル)チオフェン-3-カルボキシレート (500mg, 2.1mmol) をホルムアミド (4ml) 中、180℃で3時間攪拌した。反応液を冷却して得られる沈殿を濾取し、次の物性値を有する5-(2-フリル)-4-ヒドロキシチエノ[2,3-d]ピリミジン (330mg, 1.5mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 6.56(1H, m), 7.56(1H, d, J=3Hz), 7.72(2H, m), 8.14(1H, s), 12.52(1H, br.d).

b) 5-(2-フリル)-4-ヒドロキシチエノ[2,3-d]ピリミジン (180mg, 0.80mmol) をオキシ塩化リン (2.0ml) 中、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた5-(2-フリル)-4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジンを精製することなく、2-アミノインダン (130mg, 0.98mmol)、トリエチルアミン (0.90ml, 6.4mmol) と乾燥エタノール (5ml) 中で、アルゴン気流下、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲル

170

クロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (130mg, 0.39mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.86(2H, m), 3.43(2H, m), 5.14(1H, m), 6.40(1H, m), 6.44(1H, m), 6.79(1H, br.), 7.09(1H, m), 7.20-7.30(4H, m), 8.53(1H, s).
MS (FAB): m/z 334(M⁺).

製造例209. 4-(2-インダニルアミノ)-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

a) エチル 2-アミノ-4,5-ジメチルチオフェン-3-カルボキシレート (500mg, 2.5mmol)、ホルムアミド (5ml) を用いて製造例208. のa)と同様の操作を行い、次の物性値を有する4-ヒドロキシ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (380mg, 2.1mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.35(3H, s), 2.39(3H, s), 7.98(1H, s), 12.17(1H, br.s)

b) 4-ヒドロキシ-5,6-ジメチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (180mg, 1.0mmol)、オキシ塩化リン (1.0ml)、2-アミノインダン (270mg, 2.0mmol)、トリエチルアミン (0.84ml, 6.0mmol)、乾燥エタノール (5ml) を用いて製造例208. のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2:1)で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (190mg, 0.64mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.32(3H, s), 2.38(3H, s), 2.93(2H, m), 3.50(2H, m), 5.09(1H, m), 5.62(1H, br.d), 7.20(2H, m), 7.26(2H, m), 8.42(1H, s).

MS (FAB): m/z 296(M⁺).

製造例210. 4-(2-インダニルアミノ)-5-[6-(3-

171

メチルビリジル)] チエノ [2, 3-d] ビリミジン

之

a) エチル 2-アミノノ-5-[6-(3-メチルビリジル)]
チオフェン-3-カルボキシレート (520mg, 2.0mmol)、ホルムア
ミド (4ml) を用いて製造例208. の a) と同様の操作を行い、次の
物性値を有する4-ヒドロキシ-5-[6-(3-メチルビリジル
)] チエノ [2, 3-d] ビリミジン (330mg, 1.4mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 7.27(1H, d, J=8Hz), 7.61
(1H, s), 7.82(1H, d, J=8Hz), 8.15(1H, s), 8.59(1H, s), 12.48
(1H, br.s)

b) 4-ヒドロキシ-5-[6-(3-メチルビリジル)] チエ
ノ [2, 3-d] ビリミジン (240mg, 1.0mmol)、オキシ塩化リン
(3.0ml)、2-アミノインダン (270mg, 2.0mmol)、トリエチルア
ミン (2.8ml, 20mmol)、乾燥エタノール (6ml) を用いて製造例208
の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩
化メチレン: 酢酸エチル=1:1) で精製し、次の物性値を有する
標題化合物 (140mg, 0.38mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.57(3H, s), 2.60(2H, m),
3.29(2H, m), 4.97(2H, m), 6.85(1H, d, J=8Hz), 7.06(1H, s),
7.15-7.20(4H, m), 7.35(1H, m), 8.52(1H, m), 8.54(1H, s).
MS (FAB): m/z 359(M+H)⁺.

製造例211. 4-(2-インダニルアミノ)-5-イソプロピルチエノ [2, 3-d] ビリミジン

a) エチル 2-アミノノ-4-イソプロピルチオフェン-3-カ
ルボキシレート (800mg, 3.8mmol)、ホルムアミド (5ml) を用いて
製造例208. の a) と同様の操作を行い、次の物性値を有する4-
ヒドロキシ-5-イソプロピルチエノ [2, 3-d] ビリミジン (

172

330mg, 1.7mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.33(6H, d, J=7Hz), 3.75
(1H, m), 6.95(1H, s), 8.00(1H, s), 11.43(1H, br.s).

b) 4-ヒドロキシ-5-イソプロピルチエノ [2, 3-d] ビ
リミジン (200mg, 1.03mmol)、オキシ塩化リン (1.0ml)、2-アミ
ノインダン塩酸塩 (200mg, 1.2mmol)、トリエチルアミン (1.0ml,
7.2mmol)、乾燥エタノール (5ml) を用いて製造例208. の b) と
同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢
酸エチル=2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (19
0mg, 0.64mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.25(6H, d, J=7Hz), 2.95(3
H, m), 3.50(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 5.16(1H, m), 5.63(1H, br.d
) , 6.87(1H, s), 7.20(2H, m), 7.26(2H, m), 8.49(1H, s).

MS (FAB): m/z 310(M+H)⁺.

製造例212. 4-(5-メトキシインダン-2-イル) アミノ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ビリミジン

前記参考製造例1. の b) で合成した、2-アミノ-5-メトキ
シインダン (90mg)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d
] ビリミジン (90mg, 0.50mmol)、トリエチルアミン (0.23ml, 1.
7mmol)、エタノール (1ml) を用いて製造例208. の b) と同様の操
作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル
=4:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (20mg, 0.06
4mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.47(3H, s), 2.88(2H, m),
3.45(2H, m), 3.80(3H, s), 5.10(1H, m), 5.13(1H, br.d), 6.76(
1H, m), 6.80(2H, m), 8.47(1H, s).

MS (FAB): m/z 312(M+H)⁺.

173

製造例213． 4-(5-ヒドロキシインダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

前記参考製造例1．で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシインダン (130mg, 0.50mmol) に 4 N 塩酸-ジオキサソ (2.3ml)、酢酸 (6.9ml) を加え、室温で 10 分間撹拌した。溶媒を減圧留去して、2-アミノ-5-ヒドロキシインダン塩酸塩を粗生成物として得た。

これをエタノール (3ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.14ml, 1.0mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (83mg, 0.60mmol)、を用いて製造例208．のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (17mg, 0.057mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.56 (3H, s), 2.94 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.97 (1H, m), 6.55 (2H, m), 6.63 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8Hz), 7.14 (1H, s), 8.35 (1H, s), 9.06 (1H, s).
MS (FAB): m/z 298 (M+H)⁺.

IR (KBr): ν 3470, 1580, 1500 cm⁻¹.

製造例214． 4-(5-フエノキシインダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

a) 参考製造例1．で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシインダン (100mg, 0.40mmol) をアセトン (2ml) に溶解し、炭酸カリウム (58mg, 0.45mmol)、ベンジルプロマイド (48μl, 0.40mmol) を加えて 3 時間加熱還流した。反応液をエーテルで抽出、乾燥後に溶媒を減圧留去して、次の物性値を有する、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フエノキシインダン (120mg, 0.36mmol) を得た。

174

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.44 (9H, s), 2.72 (2H, m), 3.22 (2H, m), 4.48 (1H, m), 4.74 (1H, m), 5.04 (2H, s), 6.79 (1H, m), 6.84 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.29-7.43 (5H, m).

MS (FAB): m/z 340 (M+H)⁺.

b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-フエノキシインダン (120mg, 0.36mmol)、4 N 塩酸-ジオキサソ (1.7ml)、酢酸 (5.1ml) を用いて製造例213．と同様の操作を行い、次の物性値を有する、2-アミノ-5-フエノキシインダン塩酸塩 (99mg, 0.36mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.88 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.98 (1H, m), 5.08 (1H, m), 6.84 (1H, m), 6.63 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.32-7.43 (5H, m), 8.09 (2H, br.).
MS (FAB): m/z 240 (M+H)⁺.

c) 2-アミノ-5-フエノキシインダン塩酸塩 (99mg, 0.36mmol)、エタノール (3ml)、トリエチルアミン (92μl, 0.66mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (61mg, 0.33mmol)、を用いて製造例208．のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサソ：酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (51mg, 0.13mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.47 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.45 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.11 (1H, m), 5.63 (1H, br.d), 6.82 (2H, m), 6.89 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=8Hz), 7.32-7.44 (5H, m), 8.47 (1H, s).

MS (FAB): m/z 388 (M+H)⁺.

IR (KBr): ν 3460, 1570, 1500, 1450, 1240, 1010 cm⁻¹.

製造例215． 4-[5-(E)-2-(4-メチルフェニル)

175

エテニル] インダゲン-2-イル] アミノ-5-メチルチエノ[2, 3-d] ピリミジン

a) 参考製造例2. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-[(E)-2-(4-メチルフエニル)エテニル] インダゲン (20mg, 0.060mmol)、4N 塩酸-ジオキサン (2.0ml)、酢酸 (6.0ml) を用いて製造例213 と同様の操作を行い、次の物性値を有する、2-アミノ-5-[(E)-2-(4-メチルフエニル)エテニル] インダゲン塩酸塩 (16mg, 0.06mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄): δ 2.33(3H, s), 3.02(2H, m), 3.40(2H, m), 4.10(1H, m), 7.10-7.17(4H, m), 7.27(1H, m), 7.42(3H, m), 7.49(1H, m)。

b) 2-アミノ-5-[(E)-2-(4-メチルフエニル)エテニル] インダゲン塩酸塩 (16mg, 0.06mmol)、エタノール (0.6ml)、トリエチルアミン (50μl, 0.36mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2, 3-d] ピリミジン (11mg, 0.060mmol) を用いて製造例208. のb) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (14mg, 0.035mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.36(3H, s), 2.47(3H, s), 2.93(2H, m), 3.51(2H, m), 5.13(1H, m), 5.63(1H, br.d), 6.80(1H, s), 7.06(2H, s), 7.16(2H, m), 7.23(1H, m), 7.34(1H, m), 7.41(3H, m), 8.48(1H, s)。

MS (FAB): m/z 398(M+H)⁺。
IR (KBr): ν 1570, 1500 cm⁻¹。

製造例216. 4-(5-メトキシカルボニルインダゲン-2-イル) アミノ-5-メチルチエノ[2, 3-d] ピリミ

ジン

176

前記参考製造例3. で合成した2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-メトキシカルボニルインダゲン (60mg, 0.21mmol)、4N 塩酸-ジオキサン (1.0ml)、酢酸 (3.0ml) 続いて、エタノール (1ml)、トリエチルアミン (88μl, 0.63mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2, 3-d] ピリミジン (39mg, 0.21mmol) を用いて製造例213. と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: 酢酸エチル = 6:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (32mg, 0.094mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.47(3H, s), 2.98(2H, m), 3.54(2H, m), 3.91(3H, s), 5.15(1H, m), 5.60(1H, br.d), 6.82(1H, s), 7.32(2H, m), 7.91(1H, m), 7.94(1H, m), 8.48(1H, s)。
MS (FAB): m/z 340(M+H)⁺。

IR (KBr): ν 1720, 1570, 1500, 1270 cm⁻¹。

製造例217. 4-(5-カルボキシインダゲン-2-イル) アミノ-5-メチルチエノ[2, 3-d] ピリミジン ナトリウム塩

前記製造例216. で合成した、4-(5-メトキシカルボニルインダゲン-2-イル) アミノ-5-メチルチエノ[2, 3-d] ピリミジン (27mg, 0.08mmol)、メタノール (1ml)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (88μl) を7時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に酢酸エチルを加えて、生じた沈殿を濾取して次の物性値を有する標題化合物 (25mg, 0.072mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.57(3H, s), 3.03(2H, m), 3.34(2H, m), 5.01(1H, m), 6.58(1H, br.d), 7.08(1H, m), 7.15(1H, s), 7.68(1H, m), 7.71(1H, m), 8.37(1H, s)。

MS (FAB): m/z 326(M+H)⁺, 348(M+Na)⁺。

IR (KBr): ν 3450, 1570, 1550, 1430, 1400 cm⁻¹。

177

製造例218. N-プロピル-2-(5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ-5-インダンカルボキサミド

a) 参考製造例4. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシインダン(30mg, 0.11mmol)、n-プロピルアミン(20 μ l, 0.24mmol)、トリエチルアミン(0.20ml, 1.4mmol)、プロパンホスホン酸無水物(0.3ml)(特開昭55-100346号公報参照)、ジメチルアミノピリジン(触媒量)を塩化メチレン(0.25ml)中、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1～3：7)で精製し、次の物性を有する、N-プロピル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-インダンカルボキサミド(22mg, 0.070mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.99(3H, t, J=8Hz), 1.45(9H, s), 1.65(2H, q, J=7Hz), 2.81(2H, dd, J=5Hz, 16Hz), 3.31(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 3.41(2H, q, J=6Hz), 4.50(1H, br.s), 4.70(1H, br.s), 6.07(1H, br.s), 7.24(1H, d, J=8Hz), 7.55(1H, d, J=8Hz), 7.62(1H, s).

MS (FAB): m/z 319(M+H)⁺.

IR (KBr): ν 1690, 1640, 1540, 1170 cm⁻¹.

b) N-プロピル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-インダンカルボキサミド(22mg, 0.070mmol)、4N塩酸-ジオキサン(2ml)、酢酸(6.0ml)を用いて製造例213と同様の操作

176

を行い、N-プロピル-2-アミノ-5-インダンカルボキサミド塩酸塩を得た。次に、エタノール(1ml)、トリエチルアミン(0.50ml, 3.6mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(18mg, 1.0mmol)を用いて製造例208のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=2：1～1：2)で精製して、次の物性を有する精製化合物(12mg, 0.033mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.99(3H, t, J=7Hz), 1.70(2H, m), 2.46(3H, d, J=1Hz), 2.97(2H, dd, J=5Hz, 16Hz), 3.42(2H, q, J=6Hz), 3.52(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 5.12(1H, m), 5.60(1H, br.d), 6.10(1H, br.s), 6.84(1H, s), 7.29(1H, d, J=8Hz), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.68(1H, s), 8.47(1H, s).

MS (FAB): m/z 367(M+H)⁺.

IR (KBr): ν 1650, 1570, 1490 cm⁻¹.

製造例219. N-フェニル-2-(5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)アミノ-5-インダンカルボキサミド

a) 参考製造例4. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシインダン(30mg, 0.11mmol)、アニン(21 μ l, 0.23mmol)、トリエチルアミン(0.20ml, 1.4mmol)、プロパンホスホン酸無水物(0.3ml)、ジメチルアミノピリジン(触媒量)、塩化メチレン(0.25ml)を用いて製造例218のa)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=4：1～7：3)で精製し、次の物性を有する、N-フェニル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-インダンカルボキサミド(27mg, 0.077mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.46(9H, s), 2.85(2H, dd,

179

J=5Hz, 16Hz), 3.31(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 4.40(1H, m), 4.50(1H, br.s), 4.75(1H, br.s), 7.14(1H, t, J=7Hz), 7.35(2H, d, J=8Hz), 7.63(2H, d, J=8Hz), 7.66(1H, d, J=8Hz), 7.72(1H, s), 7.81(1H, s).

MS (FAB): m/z 353(M+H)⁺.

¹H NMR (KBr): ν 1680, 1540, 1170 cm⁻¹.

b) N-フェニル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-インダンカルボキサミド (27mg, 0.077mmol)、4N 塩酸-ジオキササン (2.0ml)、酢酸 (6.0ml) を用いて製造例213. と同様の操作を行い、N-フェニル-2-アミノ-5-インダンカルボキサミド塩酸塩を得た。次に、エタノール (1ml)、トリエチルアミン (0.50ml, 3.6mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d]ピリジン (18mg, 1.0mmol) を用いて製造例208. のb) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4: 1 ~ 1: 1) で精製して、次の物性値を有する標題化合物 (8mg, 0.020mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃-MeOH-d₄): δ 2.50(3H, s), 3.03(2H, br.d, J=6Hz), 3.57(2H, dd, J=7Hz, 16Hz), 5.10(1H, br.s), 6.87(1H, s), 7.15(1H, t, J=7Hz), 7.66(2H, d, J=8Hz), 7.75(1H, d, J=8Hz), 7.82(1H, s), 8.43(1H, s).

MS (FAB): m/z 401(M+H)⁺.

¹R (KBr): ν 1640, 1560, 1500, 1370 cm⁻¹.

製造例220. N-ベンジル-2-(5-メチルチエノ [2, 3-d]ピリジン-4-イル)アミノ-5-インダン

カルボキサミド

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシインダン (400mg, 1.44mmol)、ベンジルアミン (0.24ml, 2.2m

180

mol)、トリエチルアミン (1.4ml, 10mmol)、ブロバンホスホン酸無水物 (2.1ml)、ジメチルアミノピリジン (触媒量)、塩化メチレン (12ml) を用いて製造例218. のa) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 95: 5) で精製し、次の物性値を有する、N-ベンジル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-インダンカルボキサミド (460mg, 1.25mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.44(9H, s), 2.80(2H, dd, J=4Hz, 16Hz), 3.27(2H, dd, J=3Hz, 12Hz), 4.50(1H, br.s), 4.64(2H, d, J=5Hz), 4.70(1H, br.s), 6.34(1H, br.s), 7.30(6H, m), 7.59(1H, d, J=8Hz), 7.65(1H, s)

¹R (KBr): ν 3300, 1690, 1640, 1540, 1280, 1170 cm⁻¹.

b) N-ベンジル-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-インダンカルボキサミド (820mg, 2.2mmol)、4N 塩酸-ジオキササン (10ml)、酢酸 (30ml) を用いて製造例213. と同様の操作を行い、次の物性値を有する、N-ベンジル-2-アミノ-5-インダンカルボキサミド塩酸塩 (660mg, 2.2mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.01(2H, dd, J=5Hz, 17Hz), 3.32(2H, dd, J=8Hz, 17Hz), 4.03(1H, m), 4.48(2H, d, J=6Hz), 7.23-7.32(5H, m), 7.36(1H, d, J=8Hz), 7.76(1H, d, J=8Hz), 7.81(1H, s), 8.17(3H, br.), 8.96(1H, m).

c) N-ベンジル-2-アミノ-5-インダンカルボキサミド塩酸塩 (660mg, 2.2mmol)、エタノール (19ml)、トリエチルアミン (0.94ml, 6.7mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d]ピリジン (410mg, 2.2mmol) を用いて製造例208. のb) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール = 95: 5) で精製して得られる固体をエーテルで洗浄

181

して、次の物性値を有する標題化合物 (580mg, 1.4mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.57(3H, s), 3.11(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 3.42(2H, dd, $J=8\text{Hz}$, 10Hz), 4.47(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.05(1H, m), 6.62(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.15(1H, s), 7.23(1H, m), 7.31(4H, m), 7.72(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.78(1H, s), 8.37(1H, s), 8.92(1H, m)。

MS (FAB): m/z 415(M+H) $^+$ 。

IR (KBr): ν 1650, 1570, 1500 cm^{-1} 。

製造例221、2-[5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン

ニ4-イル]アミノインダン-5-カルボン酸 モ
ルホリンアミド

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-カルボキシインダン (1.01g, 3.6mmol)、モルホリン (0.48ml, 5.5mmol)、トリエチルアミン (3.6ml, 26mmol)、プロパンホスホン酸無水物 (5.3ml)、ジメチルアミノピリジン (触媒量)、塩化メチレン (27ml) を用いて製造例218のa)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=95:5) で精製し、次の物性値を有する、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン-5-カルボン酸モルホリンアミド (1.0g, 2.9mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.45(9H, s), 2.79(2H, dd, $J=3\text{Hz}$, 16Hz), 3.27(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 3.70(8H, br.s), 4.40(1H, br.s), 4.70(1H, br.s), 7.25(3H, m)。

IR (KBr): ν 3320, 2970, 1710, 1620, 1520, 1430, 1270, 1170, 1110 cm^{-1} 。

b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン-5-カルボン酸モルホリンアミド (1.0g, 2.7mmol)、4N 塩酸-ジオ

182

キサン (12ml)、酢酸 (36ml) を用いて製造例213と同様の操作を行い、次の物性値を有する、2-アミノインダン-5-カルボン酸モルホリンアミド塩酸塩 (750mg, 2.7mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.99(2H, m), 3.29(2H, m), 3.59(8H, br.s), 4.02(1H, m), 7.24(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.33(3H, m), 8.20(3H, br.s)

c) 2-アミノインダン-5-カルボン酸モルホリンアミド塩酸塩 (750mg, 2.7mmol)、エタノール (23ml)、トリエチルアミン (1.1ml, 8.2mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン (500mg, 2.7mmol) を用いて製造例208のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (塩化メチレン: メタノール=95:5) で精製して得られる画分をエーテルで洗浄し、次の物性値を有する標題化合物 (680mg, 1.7mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.49(3H, s), 2.96(2H, dd, $J=5\text{Hz}$, 16Hz), 3.54(2H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 3.70(8H, br.s), 5.10(1H, m), 5.60(1H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.25(3H, m), 8.41(1H, s)。

MS (FAB): m/z 395(M+H) $^+$ 。

IR (KBr): ν 1570, 1500, 1110 cm^{-1} 。

製造例222、4-(4-メトキシインダン-2-イル)アミノ-

5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン

前記参考製造例5のb)で合成した、2-アミノ-4-メトキシインダン (27mg, 0.17mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2, 3-d]ピリミジン (31mg, 0.17mmol)、トリエチルアミン (71 μ l, 0.51mmol)、エタノール (1.5ml) を用いて製造例208のb)と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (50mg, 0.16mmol) を得た。

183

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.48 (3H, s), 2.91 (2H, m), 3.49 (2H, m), 5.10 (1H, m), 5.63 (1H, br. d), 6.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.80 (1H, m), 6.87 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.47 (1H, s).

MS (FAB): m/z 312 (M+H) $^+$.

IR (KBr): ν 3470, 1570, 1490, 1260, 1070 cm^{-1} .

製造例223. 4-(4-メトキシカルボニルインダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

ジン

前記参考製造例7. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メトキシカルボニルインダン (45mg, 0.15mmol)、4N塩酸-ジオキサソ (0.7ml)、酢酸 (2.1ml) を用いて製造例213. と同様の操作を行い、2-アミノ-4-メトキシカルボニルインダン塩酸塩を得た。次に、2-アミノ-4-メトキシカルボニルインダン塩酸塩、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (28mg, 0.15mmol)、トリエチルアミン (63 μl , 0.45mmol)、エタノール (1ml) を用いて製造例208. のb) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (15mg, 0.04mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.49 (3H, s), 2.97 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 16Hz), 3.33 (1H, dd, $J=5\text{Hz}$, 18Hz), 3.56 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 16Hz), 3.86 (1H, dd, $J=7\text{Hz}$, 18Hz), 3.91 (3H, s), 5.11 (1H, m), 5.61 (1H, br. d), 6.81 (1H, s), 7.28 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.48 (1H, s).

MS (FAB): m/z 340 (M+H) $^+$.

IR (KBr): ν 3430, 1700, 1570, 1490, 1300 cm^{-1} .

184

製造例224. 4-(5-アセトキシインダン-2-イル)アミノ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン

a) 参考製造例1. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシインダン (100mg, 0.40mmol) を乾燥塩化メチレン (2ml) に溶解し、ピリジン (0.19ml, 2.3mmol)、無水酢酸 (0.11ml, 1.2mmol) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルを加え、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して、次の物性値を有する5-アセトキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン (120mg, 0.40mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.45 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.77 (2H, m), 3.26 (2H, m), 4.47 (1H, m), 4.75 (1H, m), 6.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

MS (FAB): m/z 292 (M+H) $^+$, 236 (M+H-56) $^+$.

b) 5-アセトキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン (120mg, 0.40mmol)、4N塩酸-ジオキサソ (2ml)、酢酸 (6ml) を用いて製造例213. と同様の操作を行い、次の物性値を有する、5-アセトキシ-2-アミノインダン塩酸塩 (86mg, 0.38mmol) を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.25 (3H, s), 2.95 (2H, m), 3.27 (2H, m), 4.02 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.17 (3H, br. s).

c) 5-アセトキシ-2-アミノインダン塩酸塩 (86mg, 0.38mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン (76mg, 0.41mmol)、トリエチルアミン (0.23ml, 1.6mmol)、エタノール (0.23ml, 1.6mmol) を得た。

185

ール (6ml) を用いて製造例 208. の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (34mg, 0.10mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.29(3H, s), 2.49(3H, s), 2.92(2H, m), 3.50(2H, m), 5.13(1H, m), 5.62(1H, br. d), 6.81(1H, s), 6.91(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 6.98(1H, s), 7.24(1H, d, J=8Hz), 8.47(1H, s).

MS (FAB): m/z 340 (M+H)⁺.

製造例 225. 4-(5-ベンゾイルオキシインダン-2-イル)

アミノ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリミジン

a) 参考製造例 1. で合成した、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシインダン (100mg, 0.40mmol) を乾燥塩化メチレン (2ml) に溶解し、ピリジン (0.15ml, 1.8mmol)、塩化ベンゾイル (0.14ml, 1.1mmol) を加えて、室温で一晩撹拌した。反応液を減圧で濃縮し、ジエチルエーテルを加え、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧留去して得られた残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、次の物性値を有する、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-ベンゾイルオキシインダン (130mg, 0.37mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.45(9H, s), 2.80(2H, m), 3.29(2H, m), 4.50(1H, m), 4.78(1H, m), 7.00(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.07(1H, s), 7.25(1H, d, J=8Hz), 7.51(2H, t, J=8Hz), 7.63(1H, t, J=7Hz), 8.20(2H, d, J=7Hz).

MS (FAB): m/z 354 (M+H)⁺, 298 (M+H-56)⁺.

186

b) 5-ベンゾイルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)インダン (130mg, 0.37mmol)、4N 塩酸-ジオキサソ (2ml)、酢酸 (6ml) を用いて製造例 213 と同様の操作を行い、次の物性値を有する、5-ベンゾイルオキシ-2-アミノインダン塩酸塩 (67mg, 0.35mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 3.00(2H, m), 3.31(2H, m), 4.06(1H, m), 7.11(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.21(1H, d, J=2Hz), 7.36(1H, d, J=8Hz), 7.61(2H, t, J=8Hz), 7.56(1H, t, J=7Hz), 8.12(2H, d, J=7Hz), 8.20(3H, br. s).

c) 5-ベンゾイルオキシ-2-アミノインダン塩酸塩 (67mg, 0.35mmol)、4-クロロ-5-メチルチエノ [2, 3-d] ピリジン (68mg, 0.37mmol)、トリエチルアミン (0.52ml, 3.7mmol)、エタノール (6ml) を用いて製造例 208. の b) と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (70mg, 0.17mmol) を得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 2.51(3H, s), 2.96(2H, m), 3.53(2H, m), 5.17(1H, m), 5.65(1H, br. d), 6.82(1H, s), 7.04(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 7.13(1H, s), 7.30(1H, d, J=8Hz), 7.51(2H, t, J=8Hz), 7.64(1H, t, J=8Hz), 8.20(2H, d, J=8Hz), 8.48(1H, s).

MS (FAB): m/z 402 (M+H)⁺.

製造例 226. 6-(2-インダニルアミノ) プリン

6-クロロプリン (150mg, 1.0mmol)、2-アミノインダン (20mg, 1.5mmol)、エタノール (6ml) を用いて製造例 190 と同様の操作を行い、得られた沈澱をエタノールから結晶化して、次の物性値を有する標題化合物 (100mg, 0.40mmol) を得た。

187

mp : 300℃以上

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.03(2H, m), 3.27(2H, m), 5.00(1H, m), 7.16(2H, m), 7.23(2H, m), 7.79(1H, br. s), 8.09(1H, br. s), 8.21(1H, br. s), 13.0(1H, br.).

MS (FAB) : m/z 252(M+H)⁺.

製造例227 . 4-(2-インダニルアミノ)チエノ[3, 2-d

]ピリミジン

a) 3-アミノチオフェン-2-カルボン酸メチルエステル(1.6g, 10mmol)をホルムアミド(3.4ml)に加え200℃で2時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加えてクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去して得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、次の物性値を有する4-ヒドロキシチエノ[3, 2-d]ピリミジン(60mg, 0.39mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.40(1H, m), 8.14(1H, s), 8.18(1H, m), 12.47(1H, broad)

b) 4-ヒドロキシチエノ[3, 2-d]ピリミジン(60mg, 0.39mmol)、オキシ塩化リン(0.6ml)、次に2-アミノインダン(210mg, 1.56mmol)を用いて製造例194と同様の操作を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製し、次の物性値を有する標題化合物(30mg, 0.11mmol)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.02(2H, dd, J=6Hz, 16Hz), 3.32(2H, m), 4.98(1H, m), 7.16(2H, m), 7.25(2H, m), 7.37(1H, d, J=5Hz), 8.08(1H, m), 8.09(1H, d, J=5Hz), 8.48(1H, s)

MS (FAB) : m/z 268(M+H)⁺.

実施例1. 被検化合物のNF-κB阻害作用の検討

サイトカイン刺激によってiNOSを発現することが知られている

188

ヒト肺癌由来細胞A549細胞(ATCCカタログ番号:CCL185)にリポフェクトアミン(ライフテックオリエンタル社、東京)を用いて、常法に従いNF-κB結合配列によって制御されているルシフェラーゼプラスミド pNFκB-Luc (ストラタジーン社、米国)とpSV2neo(クローンテック社、米国)を同時にトランスフェクションし、G418硫酸塩(1mg/ml、ライフテックオリエンタル社)を培地に添加することで pNFκB-Luc が安定導入された細胞A549/NF-κB-Lucを選択した。

A549/NF-κB-LucをIL-1β(1ng/ml)もしくはTNF-α(500ng/ml)で4時間刺激した場合において、製造例4で得られた化合物は、濃度依存的に、NF-κBの活性化で制御されているルシフェラーゼの活性を抑制することが明らかになった(図1)。ルシフェラーゼ活性はルシフェラーゼアッセイシステム(プロメガ社、米国)を用いて測定した。製造例において得られた化合物のIC50値を表1に示す。

表 1

被検化合物	IC50 (μM)		被検化合物	IC50 (μM)	
	IL-1刺激	TNF刺激		IL-1刺激	TNF刺激
製造例 3	29		製造例 71	56	
製造例 4	10	10	製造例 72	42	
製造例 7	4	10	製造例 73	34	
製造例 9	3	4	製造例 76	14	
製造例 23	42		製造例 79	13	
製造例 27	15		製造例 81	5	
製造例 28	14		製造例 83	1	
製造例 29	13		製造例 85	5	
製造例 30	14		製造例 94	1	
製造例 32	24		製造例 96	17	
製造例 33	28		製造例 103	10	
製造例 34	29		製造例 104	12	
製造例 35	8		製造例 105	16	
製造例 37	49		製造例 106	7	
製造例 39	39		製造例 111	14	
製造例 42	22		製造例 113	16	
製造例 43	21		製造例 120	2	
製造例 44	39		製造例 121	7	
製造例 45	17		製造例 128	19	
製造例 46	17		製造例 136	18	
製造例 47	21		製造例 137	7	
製造例 48	18		製造例 147	47	
製造例 49	28		製造例 148	25	
製造例 50	16		製造例 151	20	
製造例 51	18		製造例 154	28	
製造例 53	8		製造例 163	19	
製造例 54	5		製造例 167	15	
製造例 55	7		製造例 168	9	
製造例 56	5		製造例 169	43	
製造例 58	13		製造例 173	96	
製造例 59	12		製造例 175	19	
製造例 60	18		製造例 189	28	
製造例 61	24		製造例 190	0.71	1.1
製造例 63	2		製造例 211	0.064	0.13
製造例 64	5		製造例 214	0.15	
製造例 65	12		製造例 220	0.072	0.12
製造例 66	3		製造例 221	0.051	0.089
製造例 70	44				

実施例 2. マウス心筋炎モデルにおけるNF-κB 阻害剤の生存率

改善効果 (1)

ウイルス性心筋炎マウスは、既知の方法 (Shioi T. et al. (1997) J Mol Cell Cardiol 29, 2327-2334) に従い、以下の方法で作

190

製した。接種用 EMC ウイルスは、M 変種 (American Type Culture Collection より入手) を用い、イーグル MEM 培地 (日本製薬株式会社) で 100 pfu/ml に調整して使用した。4 週齢 DBA/2 雄性マウスを 2 群に分け、EMC ウイルス 10 pfu/匹を腹腔内に接種した。接種 3 時間後から各群について以下の条件で被検化合物を 14 日間連日腹腔内に投与した。

被検化合物は、0.5% アラビアゴム水溶液に溶解 (3mg/ml) して使用した。本実施例では、NF-κB 阻害剤として製造例 4 の化合物を試験に用いた。

試験群 (n=10) NF-κB 阻害剤 (製造例 4) を 30 mg/kg 体重投与

対照群 (n=10) 0.5% アラビアゴム水溶液

その結果、図 2 に示すように NF-κB 阻害剤 (製造例 4 の化合物) が生存率を改善することが示された。

実施例 3. マウス心筋炎モデルにおける NF-κB 阻害剤の生存率改善効果 (2)

実施例 2 と同じ方法で、製造例 7 の化合物を NF-κB 阻害剤として用いて、以下の 3 群で実験を行った。被検化合物は、10% ジメチルスルホキシド水溶液 (DMSO) に溶解 (試験群 1 : 0.3mg/ml、試験群 2 : 3mg/ml) して使用した。生存率は、Kaplan-Meier 法により有意差検定を行い、 $p < 0.05$ の場合を統計学的に有意差ありと判定した。

試験群 1 (n=21) NF-κB 阻害剤 (製造例 7) を 3 mg/kg 体重投与

試験群 2 (n=21) NF-κB 阻害剤 (製造例 7) を 30 mg/kg 体重投与

対照群 (n=20) 10 % DMSO

191

その結果、図 3 に示すように NF- κ B 阻害剤（製造例 7 の化合物）は、3 mg/kg、30 mg/kg の何れにおいても有意に生存率を改善することが示された。

実施例 4. マウス心筋炎モデルにおける NF- κ B 阻害剤の生存率

改善効果 (3)

実施例 2 と同じ方法で、4 週齢 DBA/2 雄性マウスに EMC ウイルスを接種し、接種 2 時間後から各群について以下の条件で被験化合物を 14 日間連日経口投与した。

被験化合物は、10% スルホブチルシクロデキストリン水溶液に溶解 (3mg/ml) して使用した。本実施例では、NF- κ B 阻害剤として製造例 44 の化合物を試験に用いた。

試験群 (n=20) NF- κ B 阻害剤（製造例 44）を 30mg/kg 体重投与
対照群 (n=20) 10% スルホブチルシクロデキストリン水溶液

その結果、図 4 に示すように、経口投与した NF- κ B 阻害剤（製造例 44 の化合物）が生存率を改善することが示された。

実施例 5. マウス心筋炎モデルにおける NF- κ B 阻害剤の心臓壊

死、炎症細胞の浸潤の抑制作用

実施例 2 と同様の方法で作成したマウス心筋炎モデルに、NF- κ B 阻害剤（製造例 7 の化合物）を実施例 3 と同様の方法で 30mg/kg 体重投与し、7 日目、8 日目に生存していたマウス (n=10) より心臓を摘出し、リン酸緩衝化生理食塩液で脱血して洗浄した。その後、10% ホルマリンで組織を固定してパラフィン包埋切片標本作製した。標本をヘマトキシリンとエオジンで染色し、病理組織学的所見を検討した。

顕微鏡下で左冠短断面像において心筋壊死像あるいは炎症細胞浸潤像の占める割合を 0（傷害なし）、1（25%未満）、2（25%以上 50%未満）、3（50%以上、75%未満）、4（75%以上 90%未満）、5（90%以上）と評価した。

192

%以上）に分類し、二名の観測者がそれぞれ観測を行い、二者の評価を平均して一観測の評価とした。得られた成績は、ポーンフェロニの多重比較法による分散分析 (ANOVA) 法により有意差検定を行い、 $p < 0.05$ の場合を統計学的に有意差ありと判定した。

試験群 (n=10) NF- κ B 阻害剤（製造例 7）を 30 mg/kg 体重投与
対照群 (n=10) 10% DMSO

その結果、図 5 に示すように NF- κ B 阻害剤（製造例 7）を投与した群では対照群に比べて、心筋炎において特徴的所見である炎症細胞の浸潤および心筋壊死について、全てが有意に抑制されており、病理所見からも本化合物の顕著な改善効果が示された。

実施例 6. マウス心筋炎モデルにおける NF- κ B 阻害剤の炎症性タンパク質の発現抑制作用

実施例 3 と同じ方法で、4 週齢 DBA/2 雄性マウスに EMC ウイルスを接種し、接種 2 時間後から 10% DMSO に溶解した製造例 7 の化合物、もしくは 10% DMSO を 5 日間連日腹腔内に投与した。ウイルス感染 5 日目の製造例 7 の化合物投与群、10% DMSO 投与群、および非感染群のマウスから心臓を摘出し、ISAGEN（和光純薬工業株式会社）を用いて RNA を抽出した後、SuperScript Pre-amplification System（ライフテックオリエンタル社）の方法に従って、cDNA を得た。本 cDNA を鋳型にして TaqMan PCR 法によって、TNF- α 、IL-1 β 、iNOS の mRNA レベルを定量化した。PCR 定量化システム (PE バイオシステムズ社) のプロトコールに従い、PRISM 7700 (PE バイオシステムズ社) のプロトコールを用いて検出した。検出には、以下のプライマー、TaqMan プローブを用いた。

TNF- α

Forward: CAT CTT CTC AAA ATT CGA CTC ACA A (配列番号: 1)

193

Reverse: TCG GAG TAG ACA AGG TAC AAC CC (配列番号 : 2)

Probe: CAC GTC GTA GCA AAC CAC CAA GTG CA (配列番号 : 3)

IL-1 β

Forward: CAA CCA ACA AGT GAT ATT CTC CAT G (配列番号 : 4)

Reverse: GAT CCA CAC TCT CCA GCT GCA (配列番号 : 5)

Probe: CTC TGT AAT GAA ACA CGG CAC ACC CAC C (配列番号 : 6)

iNOS

Forward: CAG CTG GCG TGT ACA AAC CTT (配列番号 : 7)

Reverse: CAT TCG AAG TGA AGC GTT TCG (配列番号 : 8)

Probe: CCG GCA GCC TCT CAG ACC TTT GA (配列番号 : 9)

各サンプルのRNA量はグリセラルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) 遺伝子の発現量で補正した。

非感染群 (n=3)

投与なし

感染群 (対照) (n=10)

10% DMSO

感染群 (製造例 7 投与) (n=10) NF- κ B 阻害剤 (製造例 7) を 30mg/kg 体重投与

図 6 に示すように、NF- κ B 阻害作用を有する製造例 7 で得られた化合物を投与した感染群 (製造例 7 投与) では、感染群 (対照) に対し有意に TNF- α 、IL-1 β 、iNOS の発現が mRNA レベルで抑制された。NF- κ B 阻害剤が、心筋炎、拡張型心筋症および心不全の原因である TNF- α 、IL-1 β 、iNOS 等の炎症性タンパク質の発現を抑制して、心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬として有用であることが示された。

産薬上の利用可能性

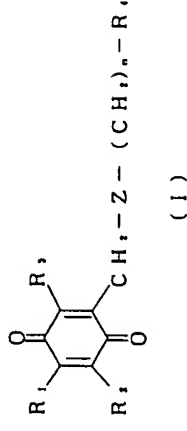
NF- κ B 阻害作用を有する物質は、心筋炎、拡張型心筋症、心不全の予防または治療に有用である。

194

請求の範囲

1. NF- κ B 阻害剤を有効成分とする心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬。

2. NF- κ B 阻害剤が、一般式 (1) :

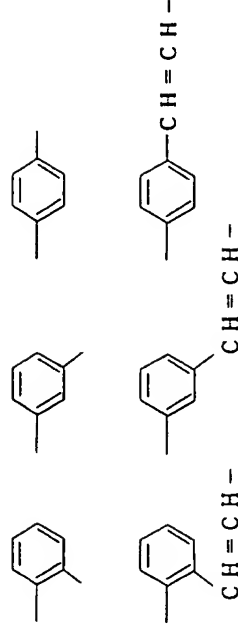


(式中、

R₁, R₂, R₃ および R₄ は各々独立に、水素原子、炭素数 1~5 のアルキル基または炭素数 1~5 のアルコキシ基であり;

R₅ は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基であり;

Z は、



であり;

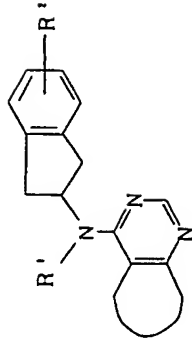
n は 0~6 の整数を示す)

で表わされるベンゾキノリン誘導体もしくはそのヒドロキノン体また

195

はその薬理学的に許容し得る塩である請求項 1 記載の心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬。

3. NF- κ B 阻害剤が、一般式 (XVII) :



(式中、

R' は水素原子あるいは炭素数 1~4 のアルキル基を表わし、そして

R'' は水素原子、

-OR' 基 [基中、R' は水素原子、炭素数 1~7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9~11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7~11 のアラルキル基、又は -(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1、2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

-OCOR' 基 [基中、R' は水素原子、炭素数 1~7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9~11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7~11 のアラルキル基、又は -(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1、2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示す]、

-COOR' 基 [基中、R' は水素原子、炭素数 1~7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよ

196

い炭素数 9~11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7~11 のアラルキル基、又は -(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1、2 もしくは 3 の整数を示し、A はヘテロ環を示す) を示す]、

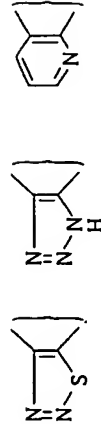
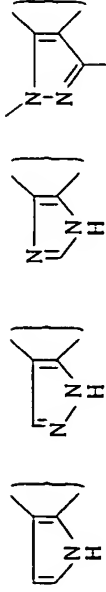
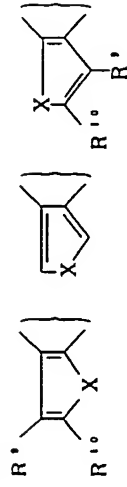
-CONR' R' 基 [基中、R' および R' は同一あるいは異なって、水素原子、炭素数 1~7 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 9~11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環、置換されていてもよい炭素数 7~11 のアラルキル基、又は -(CH₂)_n A 基 (n は 0、または 1、2 もしくは 3 の整数を示し、そして A はヘテロ環を示す) を示し、あるいは R' および R' はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、さらに窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を含んでいてもよいヘテロ環を示す]、あるいは

-CH=CHR' 基 [基中、R' は炭素数 1~4 のアルキル基、又は置換されていてもよいフェニル基を示す] を表わし、

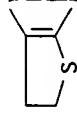
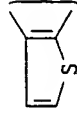
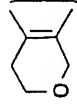
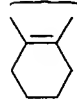
197



は

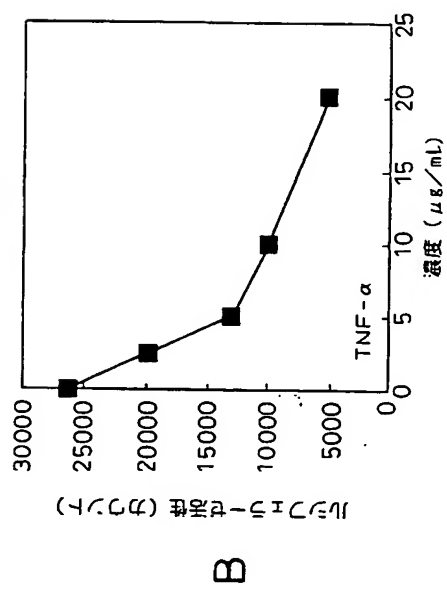
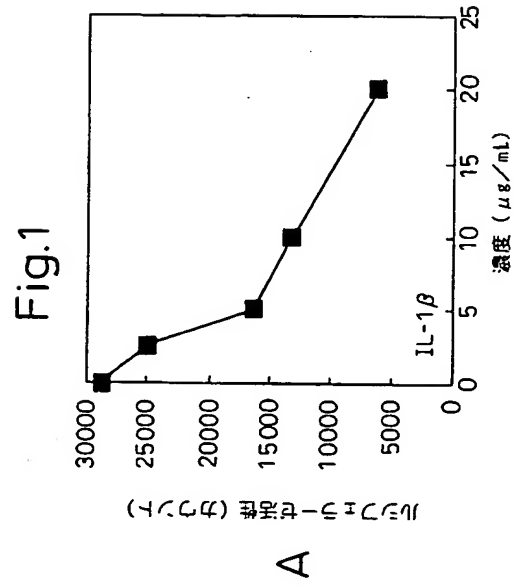


(式中、R' および R'' は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、水酸基、置換されていてもよいアミノ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、炭素数 1～4 のアルキル基、炭素数 1～4 のアルキルオキシ基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 7～11 のアラルキル基、又は置換されていてもよいヘテロ環を示し、あるいは R' および R'' は一緒にあって

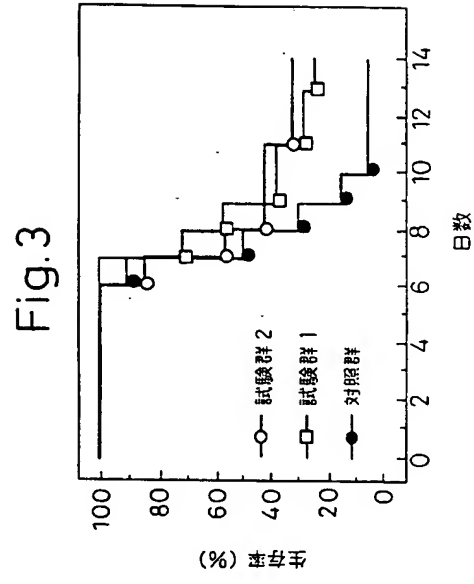
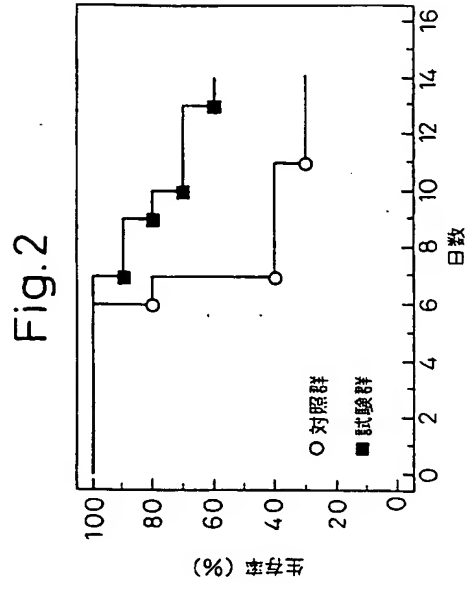


を示し、X は酸素原子又は硫黄原子を示す) から成る群から選ばれるいずれか 1 つの骨格を表わす)

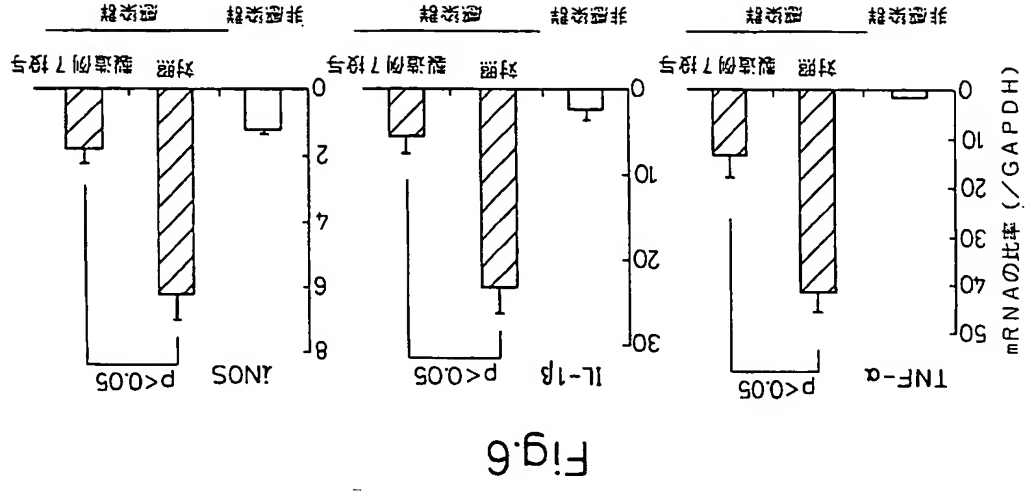
で表わされるインダン誘導体、またはその薬理学的に許容し得る塩である請求項 1 記載の心筋炎、拡張型心筋症および心不全の予防または治療薬。



1/4



2/4



4/4

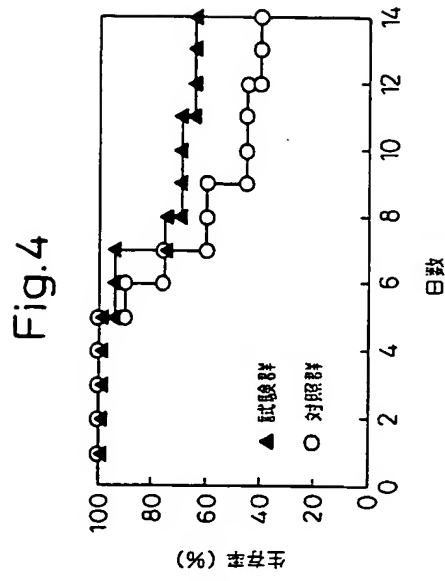
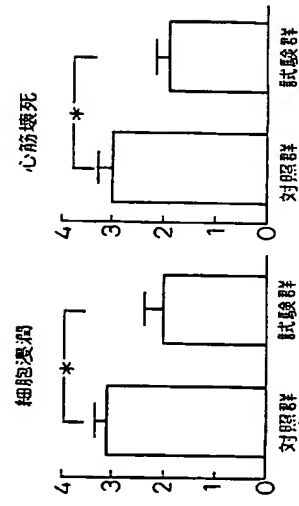


Fig.5



3/4

SEQUENCE LISTING

<110> SUNTORY LIMITED

<120> Prophylactic or treatment agent for myocarditis,
dilated cardiomyopathy and heart failure comprising
as an active ingredient an NF-kappa B inhibitor

<130> H820

<150> JP 11-264682

<151> 1999-09-17

<160> 9

<210> 1

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TNF-alpha forward primer

<400> 1

catcttctca aaattcgagt gacaa

<210> 2

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TNF-alpha reverse primer

<400> 2

taggagtaga caaggtacaa ccc

<210> 3

1 / 4

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> TNF-alpha probe

<400> 3

cacgtcgtag caaaccacca agtgga

<210> 4

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IL-1 β forward primer

<400> 4

cassava gtgatattct ccatg

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> IL-1 β reverse primer

<400> 5

gatecacact ctccagctgc a

<210> 6

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

2 / 4

26

25

21

23

cggcagcct gtagacctt tga

<220>

<223> IL-1 β probe

<400> 6

ctgtgtaatg aaagacggca caccacc

28

<210> 7

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> iNOS forward primer

<400> 7

cagctgggct gtacaaacct t

21

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> iNOS reverse primer

<400> 8

catgggaagt gaagcgttgc g

21

<210> 9

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> iNOS probe

<400> 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. A61K45/00, A61P9/04, A61K31/122, 31/192, 31/165, 31/216, 31/519

B. FIELDS SEARCHED

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. A61K45/00, A61K31/122, 31/192, 31/165, 31/216, 31/519

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jiteuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jiteuyo Shinan Koho 1994-1996

Kokai Jiteuyo Shinan Koho 1971-1992 Jiteuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/48491, A1 (Suntory Limited), 30 September, 1999 (30.09.99) & AU, 9928543, A & EP, 1008346, A1	1
A	WO, 99/48491, A1 (Suntory Limited), 02 September, 1999 (02.09.99), whole document, especially claim 49; claim 56, line 14 (Family: none)	2, 3
X	WO, 99/40907, A1 (Medinox, Inc.), 19 August, 1999 (19.08.99), whole document, especially page 5, from line 1 to line 17; page 3, from line 28 to line 30; page 14, from line 3 to line 4 & AU, 9926628, A	1 2, 3
X	Byasni CHANCRASER, "Inhibition of nuclear factor . kappa. B attenuates proinflammatory cytokine and inducible nitric-oxide synthase expression in postischemic myocardium", Biochim. Biophys. Acta, Vol.1406, No.1 (1998), pp.91-106, whole document	1 2, 3
X	JP, 4-226937, A (SUNTORY LIMITED), 17 August, 1993 (17.08.92), Full text; especially, Par. No. [0001] (Family: none)	2

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may show doubt on priority claim(s) in which is
established the priority date of another citation or other
special reasons (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search

01 December, 2000 (01.12.00)

Date of mailing of the international search report

12 December, 2000 (12.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06364

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO, 99/48491, A1 (Suntory Limited), 30 September, 1999 (30.09.99) & AU, 9928543, A & EP, 1008346, A1	2
PA	WO, 2000/5234, A1 (Suntory Limited), 03 February, 2000 (03.02.00) & EP, 1018514, A1	3
Y	WO, 97/9315, A1 (Signal Pharmaceuticals, Inc.), 13 March, 1997 (13.03.97) & US, 5811428, A & CA, 2230894, A & AU, 9671631, A & EP, 950228, A1 & JP, 11-512399, A	1
Y	WO, 97/9325, A1 (Signal Pharmaceuticals, Inc.), 13 March, 1997 (13.03.97) & US, 5855028, A & CA, 2230895, A & AU, 9670130, A & JP, 11-512390, A	1
Y	JP, 9-227561, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 02 September, 1997 (02.09.97) (Family: none)	1
Y	JP, 10-87491, A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 07 April, 1998 (07.04.98) (Family: none)	1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/06364

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(b) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Although the term "NF-xB inhibitors" is given in this claim, a particular scope of such substances, other than those presented in the documents cited in the description (p. 5), cannot be specified, though the common general technical knowledge on the filing date is taken into consideration. Thus, no meaningful international search can be performed thereon.

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 64(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

In the documents 1 and 2 cited in the following column C, it is described to use NF-xB inhibitors in treating myocarditis and cardiac insufficiency. Namely, it had been publicly known to use compounds specified depending on the function in the medicinal use and, therefore, this relation cannot be accepted as a common technical problem.

Such being the case, either the invention of claim 2 or the invention of claim 3 is a different one.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:Remark on Protest ☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/06364

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K45/00, A61P9/04, A61K31/122, 31/192, 31/165, 31/216, 31/519

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. A61K45/00, A61K31/122, 31/192, 31/165, 31/216, 31/519

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992年
日本国実用新案公報 1971-1992年
日本国実用新案公報 1994-1996年
日本国実用新案公報 1996-2000年

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用紙)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の

カテゴリ*

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

X

A

* 引文文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献

「E」 国際出願日以前に公表されたもの

「L」 優先権主張に基き、国際出願日以前に公表されたもの

「O」 口頭による開示、使用、展示等に自及する文献

「P」 国際出願日前、かつ優先権の主張の基礎となる出願

「T」 国際出願日又は優先権日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではない、発明の原案又は理

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の所属性又は進歩性がないと認められるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査報告の発送日

01. 12. 00

12.12.00

国際調査報告 (権利のある項目)

特許庁審査官 (出願のある項目)

田村 昭七

出願番号 03-3581-1101 内線 3452

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)

国際調査報告			国際出願番号	PCT/JPO0/06364
開通すると認められる文献			開通する請求の範囲の番号	
C (続き)	引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一紙の箇所が開通するときは、その開通する箇所の表示	開通する 請求の範囲の番号	
X	A	Byssani CHANCASEKAR, "Inhibition of nuclear factor . kappa. B a ttenntas proinflammatory cytokine and inducible nitric-oxid e synthase expression in postischemic myocardium", Biochim. B iophy. Acta, Vol. 1406, No. 1 (1998) P. 91-106, whole document	1	2, 3
X		JP. 4-226937, A (サントリ株式会社) 17. 8月. 1992 (17. 08. 92) 全文、 特に [0001] (ファミリーなし)	2	
PA		WO. 99/48491, A1 (Suntory Limited) 30. 9月. 1999 (30. 09. 99) & AU. 9928543, A & EP. 1008346, A1	2	
PA		WO. 2000/5234, A1 (Suntory Limited) 3. 2月. 2000 (03. 02. 00) & EP. 1018514, A1	3	
Y		WO. 97/9315, A1 (Signal Pharmaceuticals, Inc.) 13. 3月. 1997 (13. 03. 97) & US. 5811428, A & CA. 2230894, A & AU. 9671631, A & EP. 850228, A1 & JP. 11-512399, A.	1	
Y		WO. 97/9325, A1 (Signal Pharmaceuticals, Inc.) 13. 3月. 1997 (13. 03. 97) & US. 5852028, A & CA. 2230896, A & AU. 9670130, A & JP. 11-512390, A	1	
Y		JP. 9-227561, A (田辺製薬株式会社) 2. 9月. 1997 (02. 09. 97) (ファミ リーなし)	1	
Y		JP. 10-87491, A (旭化成工業株式会社) 7. 4月. 1998 (07. 04. 98) (ファミ リーなし)	1	

様式 PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

国際調査報告		国際出願番号	PCT/JPO0/06364
<p>第1欄 請求の範囲の一部の開通ができないときの意見 (第1ページの2の続き)</p> <p>法第8条第3項 (PCT第17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成できなかった。</p>			
1. <input type="checkbox"/>	請求の範囲	は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、	
2. <input checked="" type="checkbox"/>	請求の範囲	<p>1. は、有意義な国際調査をすることができ得る程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の範囲に係るものである。つまり、</p> <p>この請求の範囲には「NF-κB阻害剤」なる用語が記載されているが、それらの物質については、出願時の技術常識を調査しても、明細書の第5頁に文献各で記載されているものの以外については、その示す具体的なものの範囲を特定することができない。め、有意義な国際調査を行うことができない。</p>	
3. <input type="checkbox"/>	請求の範囲	は、従属請求の範囲であってPCT規則6. 4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。	
<p>第2欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)</p> <p>次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。</p>			
<p>下記C欄に記載した文献1、2には、NF-κB阻害剤を心筋梗塞や心不全の治療に用いることが記載されており、当該作用で特定した化合物を当該医薬用途に用いることは公知であるから、当該関係を共通の技術的課題として認めることはできない。したがって、請求の範囲2又は請求の範囲3のいずれかは、別の発明である。</p>			
1. <input type="checkbox"/>	出願人が必要追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。		
2. <input checked="" type="checkbox"/>	追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。		
3. <input type="checkbox"/>	出願人が必要追加調査手数料を一部ののみが期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。		
4. <input type="checkbox"/>	出願人が必要追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。		
<p>追加調査手数料の負担の中立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と未に出願人から異議申立てがあった。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。</p>			
様式 PCT/ISA/210 (第1ページの続き (1)) (1998年7月)			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.